



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**FOTOSENSIBILIDADE INDUZIDA POR FÁRMACOS**

Trabalho submetido por  
**Inês Lopes Da Silva**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Fevereiro de 2021**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**FOTOSENSIBILIDADE INDUZIDA POR FÁRMACOS**

Trabalho submetido por  
**Inês Lopes Da Silva**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora M<sup>a</sup> Deolinda Auxtero**

**Fevereiro de 2021**



## **Agradecimentos**

Aos meus pais, **João e Esmeralda**, por todo o apoio, esforço e dedicação. Por acreditarem sempre em mim e nas minhas capacidades e por me terem dado a oportunidade de realizar este curso, sem eles nada seria possível. Tudo o que sou hoje é graças a vocês.

Ao meu namorado, **Luís**, por toda a paciência, ajuda, compreensão e companheirismo durante estes 5 anos, por estar sempre comigo nos bons e maus momentos. O meu melhor amigo para toda a vida.

À melhor pessoa que a universidade me deu, à minha melhor amiga e companheira, **Jéssica**, por todos os momentos de alegria. Obrigada por poder contar sempre contigo para tudo.

A todos os meus amigos, eles sabem quem são, por todos os momentos e gargalhadas e a todas as pessoas que de alguma forma passaram pela minha vida.

À minha orientadora, **Prof. Doutora Maria Deolinda Auxtero**, por toda a exigência e dedicação, e a todos os professores que contribuíram para a minha formação.

À equipa da farmácia Brasil, por todo o companheirismo e partilha. Proporcionaram-me um excelente estágio e aumentaram o meu gosto por farmácia comunitária.



## Resumo

**Introdução:** A fotossensibilidade induzida por fármacos consiste numa reação cutânea anormal, em indivíduos expostos a radiação solar ou outra, causada por esses fármacos, enquanto que, na sua ausência os indivíduos tolerariam o mesmo grau de foto-exposição.

**Objetivos:** Identificar os fármacos promotores de reações de fotossensibilidade e reconhecer o papel do farmacêutico na gestão e prevenção das reações.

**Métodos:** Revisão da literatura através de pesquisa em base de dados como Pubmed, Cochrane Library e Science Direct. Foram incluídos artigos publicados até 2020, inclusive, e escritos em língua inglesa, portuguesa e espanhola.

**Resultados:** A prevalência das reações de fotossensibilidade depende de fatores como área geográfica e hábitos de prescrição e consumo e podem ser causadas tanto por fármacos de uso tópico, como sistémico. Várias classes farmacoterapêuticas, nomeadamente AINE (cetoprofeno e piroxicam), Antifúngicos (voriconazol), Antibióticos (tetraciclina, fluoroquinolonas), Diuréticos (hidroclorotiazida), Estatinas (atorvastatina, fluvastatina), Anti-arrítmicos (amiodarona), Retinóides e Antineoplásicos (vemurafenib), estão entre as mais frequentemente envolvidas na indução da fotossensibilidade. A fotossensibilidade induzida por fármacos pode manifestar-se por formigueiro, queimadura, urticária, eczema, foto-onicólise, discromia, pseudoporfiria, entre outros, dependendo do tipo de reação e do fármaco responsável. A exposição crónica a estes fármacos pode estar associada a um aumento do risco de fotocarcinogenese. O diagnóstico é realizado sobretudo com base na história clínica do doente, mas pode ser auxiliado por testes epicutâneos.

**Conclusões:** Um grande número de fármacos, incluindo Não Sujeitos a Receita Médica, podem induzir fotossensibilidade o que implica cuidados acrescidos de fotoproteção do doente. A fotossensibilidade induzida por fármacos pode acontecer mesmo com exposição a radiação não solar e pode ter consequências graves. O farmacêutico tem um papel importante no aconselhamento, prevenção e gestão de eventuais reações cutâneas associadas a terapêuticas.

**Palavras-Chave:** Fotossensibilidade, Fármacos, Foto-alergia, Fototoxicidade, Fotoproteção





## Abstract

**Introduction:** The drug induced photosensitivity consists of an abnormal skin reaction, in individuals exposed to solar radiation or other, caused by drugs, whereas in the absence of this exposure they would tolerate the same level of photo-exposure.

**Objectives:** Identify drugs that cause photosensitivity reactions and acknowledge the role of the pharmacist in the management and prevention of such reactions.

**Methods:** Review of the literature by means of research in databases such as Pubmed, Cochrane Library and Science Direct. Articles dated until 2020 were included both written in English, Portuguese and Spanish.

**Results:** The prevalence of photosensitivity reactions depends on factors such as the geographical area and prescription and use habits, and may be caused not only by topical use drugs, but also systemic ones. Various drug classes, namely NSAIDs (ketoprofen and piroxicam), Antifungals (voriconazole), Antibiotics (tetracyclines, fluoroquinolones), Diuretics (hydrochlorothiazide), Statins (atorvastatin, fluvastatin), Antiarrhythmics (amiodarone), Retinoids e Chemotherapeutics (vemurafenib), are among the most frequently associated with the induction of photosensitivity reactions. The drug induced photosensitivity may be expressed in the form of tingling, skin burn, urticaria, eczema, photoonycholysis, dyschromia, pseudoporphyria, or other, depending on the type of reaction and the drug responsible for it. The diagnosis of such reactions is carried out mostly based on the clinical record of the patient, however it may be supported by cutaneous tests.

**Conclusions:** A wide range of drugs, including the ones not subject to medical prescription, may induce photosensitivity, meaning that additional photo-protection precautions must be applied to the patient. The drug induced photosensitivity may occur even from exposure to non-solar radiation with severe consequences. The role of the pharmacist plays an important part in the medical counselling, prevention and management of eventual cutaneous reactions associated to those therapeutics.

**Keywords:** Photosensitivity, Drugs, Photoallergy, Phototoxicity, Photoprotection



# Índice Geral

Resumo .....	1
Abstract.....	3
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas .....	9
Lista de Abreviaturas.....	11
1    Introdução .....	13
2    Sistema Tegumentar – Pele e Anexos .....	17
2.1    Anatomia.....	17
2.1.1    Cromóforos .....	20
2.2    Fototipos .....	20
3    Fotossensibilidade .....	23
3.1    Tipos de reações de fotossensibilidade .....	23
3.2    Mecanismos das reações de fotossensibilidade .....	24
3.2.1    Fototoxicidade .....	24
3.2.2    Foto-alergia.....	25
3.3    Padrões e Manifestações Clínicas .....	27
3.3.1    Manifestações Clínicas Agudas .....	28
3.3.2    Manifestações Clínicas Subagudas.....	28
3.3.3    Manifestações Clínicas Tardias .....	30
4    Fármacos Fotossensibilizantes .....	33
4.1    Anti-inflamatórios não esteroides .....	33
4.1.1    Cetoprofeno .....	36
4.1.2    Piroxicam.....	38
4.1.3    Diclofenac.....	39
4.1.4    Benzidamina .....	40
4.2    Antibioterapia .....	41
4.2.1    Tetraciclinas.....	41
4.2.2    Fluoroquinolonas .....	43
4.3    Antifúngicos.....	44
4.3.1    Voriconazol .....	44
4.3.2    Outros Antifúngicos .....	45
4.4    Anti-hipertensivos.....	46
4.4.1    Diuréticos .....	46
4.4.2    Bloqueadores dos canais de cálcio .....	47
4.4.3    Antagonistas do recetor da angiotensina .....	47
4.5    Antiarrítmicos .....	47

4.5.1	Amiodarona .....	47
4.6	Antidislipídicos .....	48
4.6.1	Estatinas .....	48
4.6.2	Fenofibrato .....	49
4.7	Antidiabéticos .....	50
4.8	Antidepressivos .....	50
4.9	Antipsicóticos .....	50
4.10	Retinóides .....	51
4.11	Quimioterapia .....	51
4.11.1	Vemurafenib .....	51
5	Consequências do Uso Crónico de Fármacos Fotossensibilizantes .....	55
5.1	Fotocarcinogénese .....	55
6	Diagnóstico .....	57
6.1	Teste Fotopatch .....	57
6.2	Outros testes epicutâneos .....	59
7	O Papel do Farmacêutico .....	61
8	Conclusão .....	63
9	Bibliografia .....	67

## Índice de Figuras

Figura 1 – Tipos de Radiação Solar e respetivos intervalos de comprimentos de onda.	14
Figura 2 - Absorção da radiação UVA e UVB pelas diferentes camadas cutâneas. ....	14
Figura 3 - Estrutura anatómica da pele.....	17
Figura 4 - Estrutura anatómica da Epiderme.....	18
Figura 5 - Estrutura anatómica da unha.....	19
Figura 6 - Mecanismo de ação da fototoxicidade, com formação de espécies reativas de oxigénio. ....	25
Figura 7 - Mecanismo de ação da foto-alergia. ....	26
Figura 8 - Discromia residual nas mãos numa reação fototóxica ao fenofibrato .....	30
Figura 9 - Mecanismo de ação dos AINE.....	35
Figura 10 – Estrutura química do cetoprofeno. ....	36
Figura 11 – Estrutura química da benzofenona. ....	37
Figura 12 - Estrutura química da amiodarona. ....	37
Figura 13 - Estrutura química do piroxicam.....	38
Figura 14 - Estrutura química do timerosal.....	39
Figura 15 - Estrutura química do Ácido tiosalicílico .....	39
Figura 16 – Estrutura química do diclofenac.....	40
Figura 17 – Estrutura química da Benzidamina. ....	40
Figura 18 – Foto-onicólise induzida pela doxiciclina .....	42
Figura 19 – Estrutura química do voriconazol .....	44
Figura 20 - Estrutura química da hidroclorotiazida.....	46
Figura 21 – Estrutura química da furosemida. ....	46
Figura 22 – Estrutura química da Atorvastatina.....	48
Figura 23 – Estrutura química do fenofibrato. ....	49
Figura 24 – Estrutura química do vemurafenib.....	51
Figura 25 - Taxas de absorção de radiação UV dos diferentes inibidores BRAF .....	52
Figura 26 – Reação cutânea associada ao vemurafenib .....	53
Figura 27 - Exemplo de um teste fotopatch. À esquerda - série não exposta à radiação, à direita - série exposta à radiação.....	58
Figura 28 - Áreas de atuação do farmacêutico comunitário.....	61



## **Índice de Tabelas**

Tabela 1- Variação da ocorrência de reações foto-alérgicas em diferentes países.....	15
Tabela 2- Classificação dos tipos de pele por Fitzpatrick .....	21
Tabela 3 – Diferenciação teórica das reações fototóxicas e foto-alérgicas .....	23
Tabela 4 – Padrões clínicos predominantes por tipo de reação de fotossensibilidade. ...	27
Tabela 5 - Classificação farmacológica dos AINE, com base nas suas estruturas químicas. .....	34
Tabela 6 – Interpretação dos possíveis resultados do teste fotopatch .....	58





## **Lista de Abreviaturas**

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AINE</b>	Anti-inflamatórios não esteroides
<b>ALH</b>	Antigénio leucocitário humano
<b>ARA</b>	Antagonistas do recetor de angiotensina
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>ATV</b>	Atorvastatina
<b>BCC</b>	Bloqueadores dos canais de cálcio
<b>CBC</b>	Carcinoma basocelular
<b>CEC</b>	Carcinoma espinhocelular
<b>COX</b>	Ciclo-oxigenase
<b>DEM</b>	Dose eritematosa mínima
<b>ERO</b>	Espécies reativas de oxigénio
<b>FIF</b>	Fotossensibilidade Induzida por Fármacos
<b>FO</b>	Foto-onicólise
<b>FOIF</b>	Foto-onicólise induzida por fármacos
<b>FQ</b>	Fluoroquinolona
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>IL</b>	Interleucinas
<b>ISRS</b>	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
<b>IV</b>	Infravermelha
<b>LE</b>	Lúpus eritematoso
<b>MC</b>	Melanoma cutâneo
<b>MNSRS</b>	Medicamento não sujeito a receita médica
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigénio
<b>O<sub>3</sub></b>	Ozono
<b>PG</b>	Prostaglandinas
<b>PUVA</b>	Psolareno + UVA
<b>RCM</b>	Resumo das caraterísticas do medicamento
<b>UV</b>	Ultravioleta



## 1 Introdução

A fotossensibilidade define-se como uma reação de sensibilidade que ocorre entre a pele e a radiação, e que se traduz numa resposta cutânea anormal (Gouveia, Gameiro, Coutinho, & Gonçalo, 2016). Esta reação acontece devido à presença de cromóforos de origem endógena ou exógena na pele (Gonçalo, 2019). Pode ser classificada em cinco categorias: fotossensibilidade primária, fotossensibilidade exógena, fotossensibilidade metabólica, fotossensibilidade exacerbada e fotossensibilidade genética (Oakley, Badri, & Harris, 2020).

A camada de ozono ( $O_3$ ) é fundamental no equilíbrio do ecossistema e na sobrevivência dos seres vivos. Funciona como um filtro de proteção à radiação solar, diminuindo os efeitos que essa mesma radiação pode provocar (Salgado et al., 2010).

Com o aumento da destruição desta camada, é cada vez maior a incidência das reações de fotossensibilidade, uma vez que, a radiação que atinge a superfície terrestre é cada vez mais intensa (Zuba, Koronowska, Osmola-Mańkowska, & Jenerowicz, 2016).

A radiação solar é composta por três tipos de radiação: infravermelha (IV), visível e ultravioleta (UV) (Baron & Suggs, 2014). Do espectro solar que atinge a superfície terrestre, as radiações UV e visível são as de maior importância para a nossa pele (Mang, Stege, & Krutmann, 2006). A radiação UV apresenta um comprimento de onda entre 100 e 400 nm e pode ser classificada em: UVA (comprimento de onda entre 315 a 400 nm), UVB (comprimento de onda entre 290 a 315 nm) e UVC (comprimento de onda entre 200 a 290 nm). A radiação UVA pode ainda subdividir-se em UVA-I (comprimento de onda entre 340 a 400 nm) e UVA-II (comprimento de onda entre 320 a 340 nm) (Hinton & Goldminz, 2020).

A quantidade de radiação UV presente na superfície terrestre varia. A radiação UVA encontra-se presente durante todo o dia ao contrário da radiação UVB, que tem maior intensidade ao meio-dia.

Na Figura 1 encontram-se esquematizados os tipos de radiação solar e os seus respetivos comprimentos de onda.

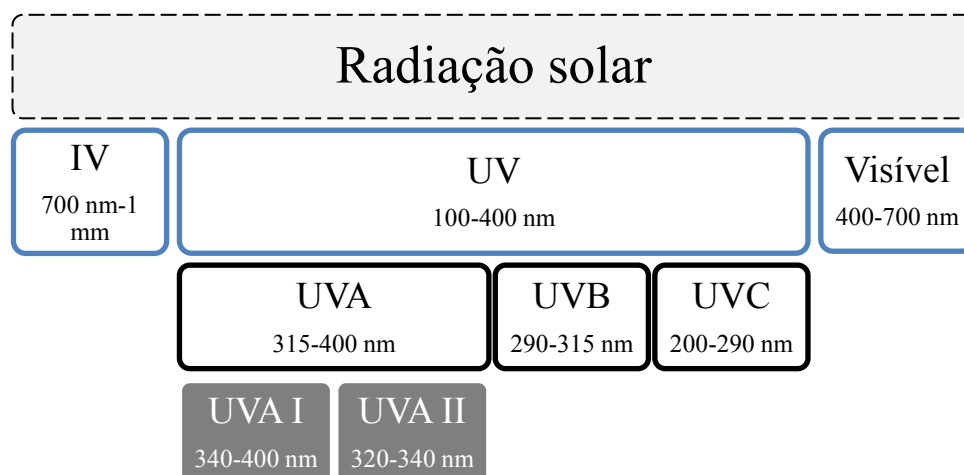


Figura 1 – Tipos de Radiação Solar e respectivos intervalos de comprimentos de onda.

A penetração da radiação na pele depende das suas próprias características. A radiação UV, mais concretamente a radiação UVA, é a que está mais implicada nas reações de fotossensibilidade porque é a que penetra com mais profundidade a pele, atingindo a derme e, possivelmente, a circulação sanguínea (Serra, Santiago, Gonçalo, & Figueiredo, 2011). A radiação UVB pode também ser absorvida por alguns cromóforos, embora não penetre a pele em profundidade, atingindo apenas a epiderme (Figura 2) (Serra et al., 2011). A radiação UVC não penetra na pele, ao contrário das anteriores, uma vez que não atinge a superfície terrestre devido ao facto de ser filtrada pela camada de ozono.

Não apenas a radiação proveniente do Sol, mas também as luzes artificiais, como lâmpadas UV, são emissoras de radiação UV e podem estar envolvidas nas reações de fotossensibilidade (Serra et al., 2011).

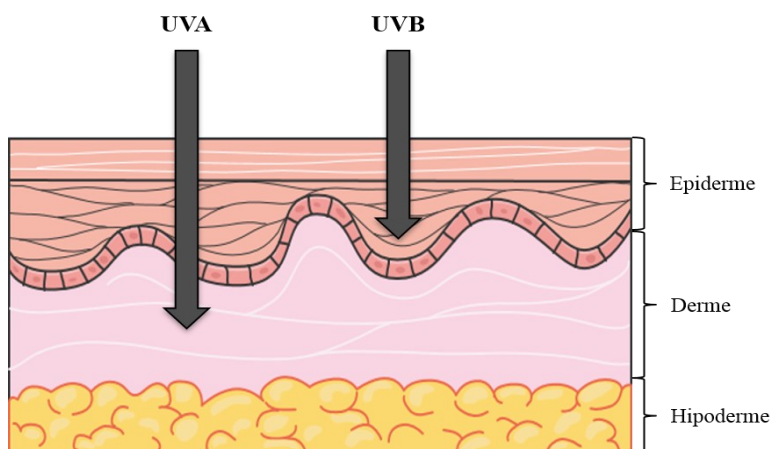


Figura 2 - Absorção da radiação UVA e UVB pelas diferentes camadas cutâneas (construída com recurso ao programa SERVIER MEDICAL ART).

Podem desenvolver-se dois tipos de reações de fotossensibilidade: reação de fototoxicidade e reação de foto-alergia. Clinicamente, as reações podem variar de agudas e autolimitadas a crônicas e recorrentes (Hinton & Goldminz, 2020). O tipo de reação a desenvolver depende de vários fatores como, por exemplo, o cromóforo envolvido na reação e a sua origem; a quantidade, o espectro e o tempo de exposição à radiação; as condições imunológicas da pessoa; a espessura da epiderme e o grau de pigmentação da melanina (Dubakienė & Kuprienė, 2006).

Quando na reação de fotossensibilidade estão implicados fármacos foto-reativos, designa-se por reação de fotossensibilidade induzida por fármacos (FIF). A FIF, categorizada na fotossensibilidade exógena, consiste numa resposta anormal à radiação em indivíduos que foram ou estão expostos a um determinado fármaco (Gouveia et al., 2016).

A lista de fármacos que podem originar reações de fotossensibilidade depende de fatores geográficos e demográficos, hábitos de prescrição e consumo, entre outros e tem vindo a aumentar com o aparecimento de novas moléculas (Gouveia et al., 2016). Geograficamente, as divergências epidemiológicas podem ser uma causa de diferentes hábitos de prescrição.

Na Tabela 1, é possível observar a variação da frequência de reações de foto-alergia entre diferentes países.

Tabela 1- Variação da ocorrência de reações foto-alérgicas em diferentes países (Adaptado de Hinton & Goldminz, 2020).

País	Tamanho do estudo	Alérgenos testados	Teste cutâneo positivo (%)
Canadá	160	26	33.8
China	4957	14	49.5
Colômbia	82	19	31.7
Europa	1031	24	19.4
Grécia	207	29	13.52
Itália	1082	33	21.6
UK	1155	13	5.7
USA	182	34	29.7

O objetivo do presente trabalho científico é identificar os fármacos que estão frequentemente envolvidos nas reações de fotossensibilidade e reconhecer a importância do papel do farmacêutico na prevenção das mesmas e educação das populações.



## 2 Sistema Tegumentar – Pele e Anexos

### 2.1 Anatomia

O sistema tegumentar é um sistema muito complexo que integra a pele, glândulas anexas, cabelo e unhas. Este sistema, ao criar uma barreira física entre o meio interno e externo, tem como função manter a homeostase do organismo, uma vez que permite a regulação da temperatura corporal, protege o organismo contra agentes físicos, químicos e microrganismos, participa na metabolização e contém vários tipos de recetores que possibilitam a deteção de estímulos (J. Y. Kim & Dao, 2020).

A pele, é considerada o maior órgão do corpo humano e é composta por três camadas: epiderme, derme e hipoderme (Agarwal & Krishnamurthy, 2020). Cada camada tem a sua complexidade, anatomia e função (Figura 3). A espessura da pele varia com a zona do corpo e é determinada com base nas espessuras da epiderme e derme. Por exemplo, na palma da mão e na planta do pé a pele não apresenta folículos pilosos e é mais espessa, uma vez que na sua constituição a epiderme apresenta uma camada extra designada estrato lúcido (Yousef, Alhajj, & Sharma, 2020).

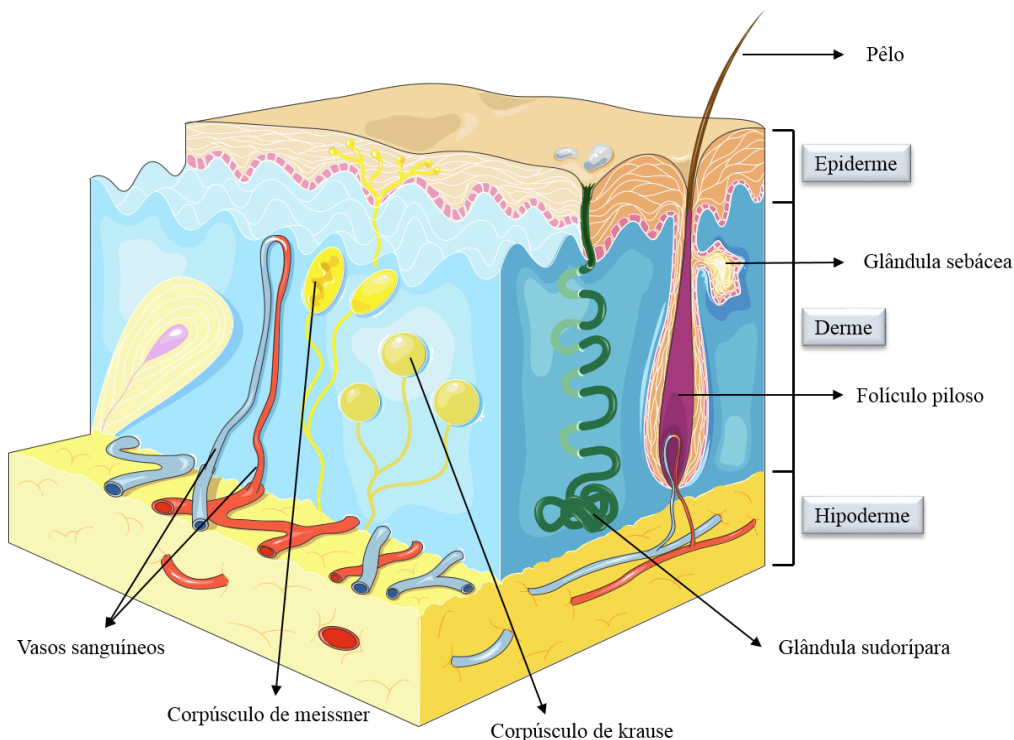


Figura 3 - Estrutura anatómica da pele (construída com recurso ao programa SERVIER MEDICAL ART).

A primeira camada da pele, e a mais externa, é a epiderme que atua como primeira linha de defesa do organismo contra agressões provenientes do exterior. É composta por células epiteliais escamosas estratificadas e está subdividida em diversas camadas, como: estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal (J. Y. Kim & Dao, 2020). Queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel são exemplos de células que constituem o epitélio da epiderme (Figura 4).

Começando pelo estrato córneo, é a camada mais superficial da epiderme e é a que mais varia em espessura. É um estrato formado por cerca de 20 a 30 camadas de células, da qual fazem parte os queratinócitos (Yousef et al., 2020). Trata-se de uma camada com função protetora e, devido ao facto de ser queratinizada e conter lípidos, permite a regulação da perda de água (Murphrey, Miao, & Zito, 2020).

O estrato lúcido é formado por 2 a 3 camadas de células e está presente na pele da planta do pé e da palma da mão (Yousef et al., 2020). De seguida, o estrato granuloso é formado por 3 a 5 camadas de células em forma de diamante e que contêm grânulos ricos em lípidos (Agarwal & Krishnamurthy, 2020). O estrato espinhoso é formado por 8 a 10 camadas de células unidas por desmossomas (Agarwal & Krishnamurthy, 2020).

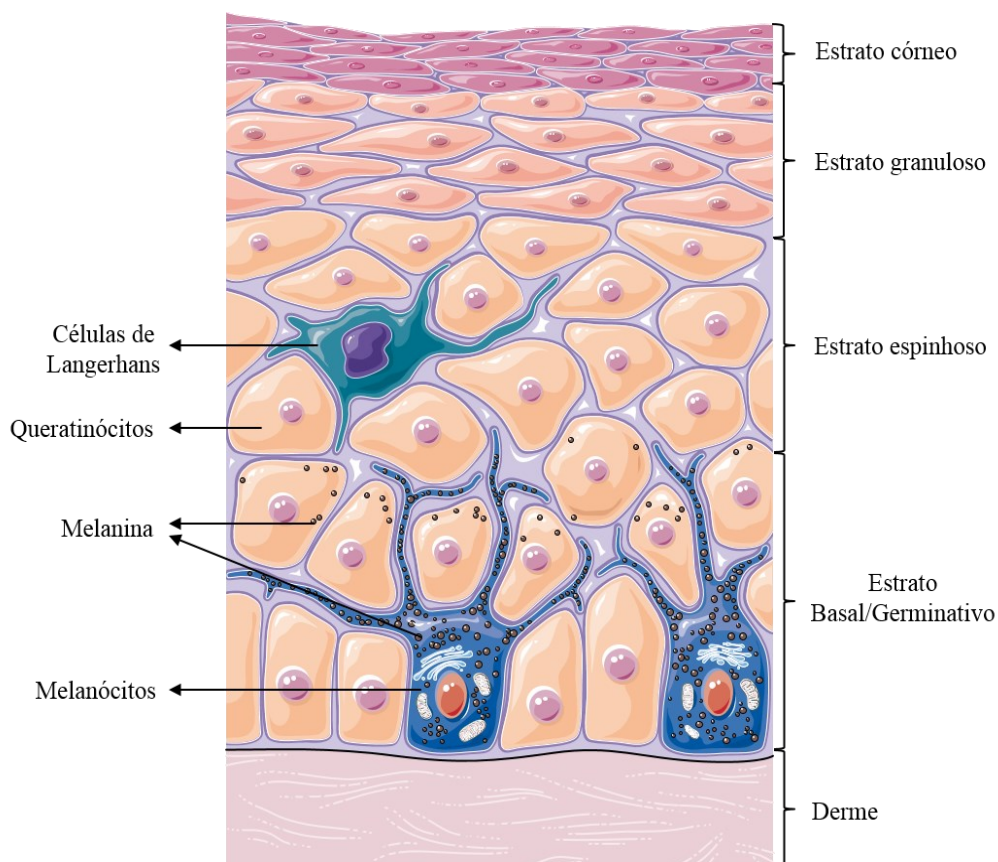


Figura 4 - Estrutura anatómica da Epiderme (construída com recurso ao programa SERVIER MEDICAL ART).



Por último, o estrato basal, também conhecido como estrato germinativo, é a camada mais profunda da epiderme e separa-a da derme através da lâmina basal. Neste estrato são produzidos queratinócitos e nele também estão presentes melanócitos (Yousef et al., 2020). Os melanócitos produzem principalmente melanina, que é responsável pelo pigmento da pele (Yousef et al., 2020). Os queratinócitos são o tipo de célula predominante da epiderme. Têm origem no estrato basal, produzem queratina e são responsáveis pela regulação da absorção de cálcio (Yousef et al., 2020).

A derme é uma camada de tecido conjuntivo subjacente à epiderme e subdivide-se em duas camadas: derme papilar e derme reticular (J. Y. Kim & Dao, 2020). É uma estrutura fibrosa constituída por colagénio e elastina, vasos sanguíneos, terminações nervosas, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas (Agarwal & Krishnamurthy, 2020). A camada papilar é a camada superior e a mais fina, está em contacto com a epiderme e é composta por tecido conjuntivo laxo. A camada reticular é a camada mais profunda e mais espessa e é composta por tecido conjuntivo denso (Brown & Krishnamurthy, 2020).

Por último, a hipoderme é a camada mais profunda da pele e é composta principalmente por tecido adiposo, vasos sanguíneos e alguns apêndices como folículos capilares e neurónios sensoriais (Yousef et al., 2020).

A unha (Figura 5) é um elemento que se integra no sistema tegumentar e pode estar direta ou indiretamente envolvida nas reações de fotossensibilidade. Integra quatro epitélios diferentes: pregas ungueal, matriz ungueal, leito ungueal e hiponíquio (Piraccini & Tosti, 1999).

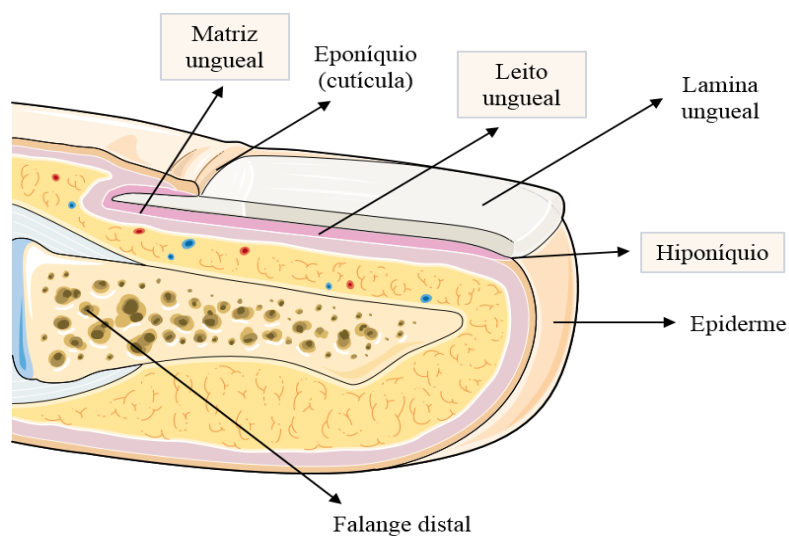


Figura 5 - Estrutura anatómica da unha (construída com recurso ao programa SERVIER MEDICAL ART).

### **2.1.1 Cromóforos**

Os cromóforos são moléculas que absorvem radiação e que, em consequência disso, sofrem alterações estruturais, interagindo com moléculas e estruturas vizinhas. A pele possui cromóforos naturais que estão presentes nas diversas camadas cutâneas e que nos permitem viver e beneficiar da radiação solar. Exemplo disso é a ativação, através da radiação UVB, do 7-desidrocolesterol para formar provitamina D3 e posteriormente originar vitamina D (Gonçalo, 2019).

Entre os cromóforos endógenos presentes na pele destacam-se o ácido urocânico, a melanina, o ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas, aminoácidos e outros componentes das membranas, como os fosfolípidos (Young, 1997).

Os cromóforos de origem exógena podem provir de plantas, cosméticos e medicamentos tópicos e sistêmicos.

## **2.2 Fototipos**

Os conceitos de fototipo e cor da pele são muitas vezes confundidos pela população em geral, mas são fundamentalmente diferentes (Gupta & Sharma, 2019). A cor da pele é determinada por vários fatores como melanina, bilirrubina, hemoglobina e carotenoides (Gupta & Sharma, 2019).

Fototipo define-se como a classificação da pele em função da sua sensibilidade e resposta à radiação UV (Gupta & Sharma, 2019). Esta classificação é muito útil em vários ramos da medicina como, por exemplo, prever a dose inicial necessária a utilizar no tratamento com psolareno + UVA (PUVA), o risco de danos provocados pela exposição à radiação solar e o risco de cancro da pele (Gupta & Sharma, 2019).

O conceito de fototipo foi criado por Thomas B. Fitzpatrick em 1975 e tem como base a tonalidade da pele (capacidade de bronzear) e a sua tendência para queimar quando exposta a radiação solar (Sharma & Patel, 2020). Inicialmente este conceito teve como base 4 tipos de pele (I a IV) para classificar pessoas com o tom de pele mais clara (Fitzpatrick, 1988). Posteriormente passou a incluir 6 tipos de pele (I a VI), o que permitiu incluir pessoas com uma tonalidade mais escura (Fitzpatrick, 1988).

A classificação deste modelo encontra-se representada na Tabela 2 e é feita da seguinte forma: fototipos mais baixos classificam uma pele mais clara, que tem facilidade em queimar-se e que nunca ou raramente se bronzeia. Já fototipos mais altos classificam uma pele mais escura, que raramente ou nunca se queima e que bronzeia facilmente (Fitzpatrick, 1988).

Tabela 2- Classificação dos tipos de pele por Fitzpatrick (Adaptado de Fitzpatrick, 1988).

Cor da pele	Tipo de pele	Queimadura	Bronzeado
Branca	I	Sim	Não
	II	Sim	Mínimo
	III	Sim	Sim
	IV	Não	Sim
Castanha	V	Não	Sim
Preta	VI	Não	Sim

Segundo Sharma & Patel (2020), apesar de ser um modelo simples e amplamente utilizado, é subjetivo e numerosos estudos têm colocado em causa a sua veracidade. Isto porque se trata de um modelo com algumas limitações e pouco eficaz em populações com cor de pele mais escura.

Apesar de ser o modelo padrão, devido às suas limitações foram criados outros métodos de classificação com o objetivo de ultrapassar essas limitações e classificar o fototipo objetivamente (Gupta & Sharma, 2019).

Os efeitos adversos resultantes da exposição solar têm especial interesse para os fototipos de I a IV.



### 3 Fotossensibilidade

#### 3.1 Tipos de reações de fotossensibilidade

Como já foi referido, a fotossensibilidade é uma reação que é originada pela interação entre a pele e a radiação. Para que ocorra reação entre a pele e a radiação e daí resulte uma resposta por parte do organismo, a radiação tem de penetrar no estrato córneo, ser absorvida por cromóforos (endógenos ou exógenos) e iniciar reações químicas nos tecidos envolventes (Mang et al., 2006).

A **fototoxicidade** e a **foto-alergia** são dois tipos de reações distintos. Uma reação fototóxica traduz-se numa resposta inflamatória exagerada após a exposição à radiação, não sendo um mecanismo imunológico (Serra et al., 2011). Uma reação foto-alérgica consiste numa reação de hipersensibilidade mediada por células T contra um alérgeno, formado após a exposição à radiação UV (Salgado et al., 2010). Requer uma sensibilização prévia ao agente fotossensibilizante e é uma reação de hipersensibilidade retardada porque o seu tempo de início varia entre 24 a 72 horas.

Os mecanismos de ação das diferentes reações serão abordados na secção 3.2.

Apesar da clara distinção teórica (Tabela 3), na prática, muitas das vezes torna-se difícil distinguir uma reação fototóxica de uma reação foto-alérgica.

Tabela 3 – Diferenciação teórica das reações fototóxicas e foto-alérgicas (Adaptado de Salgado et al., 2010).

	<b>Fototoxicidade</b>	<b>Foto-alergia</b>
<b>Frequência</b>	Alta	Baixa
<b>Período de latência/sensibilização</b>	Não	Sim
<b>Dose de UV/sensibilizante</b>	Alta	Baixa
<b>Reações cruzadas</b>	Não	Possível
<b>Morfologia das lesões</b>	Eritema semelhante a queimadura solar	Eczema Urticária
<b>Limites bem definidos</b>	Sim	Não obrigatório
<b>Áreas cobertas</b>	Não envolvidas	Podem estar envolvidas
<b>Resolução</b>	Rápida	Pode recorrer
<b>Hiperpigmentação residual</b>	Sim	Não
<b>Mecanismo patológico</b>	Radicais livres de oxigénio Lesão direta do ADN Morte celular e inflamação	Hipersensibilidade tipo IV Fotoproducto

Classicamente, as reações de fototoxicidade são as mais comuns e desenvolvem-se num grande número de indivíduos ao passo que as reações de foto-alergia ocorrem apenas num número limitado de pessoas (Serra et al., 2011). Estas reações são reações dose-dependente, ou seja, são dependentes da dose do fotossensibilizante e requerem uma exposição moderada à radiação UV. Já as reações de foto-alergia não são dependentes da dose do fotossensibilizante e requerem baixa exposição à radiação UV.

## **3.2 Mecanismos das reações de fotossensibilidade**

### **3.2.1 Fototoxicidade**

A fototoxicidade consiste num mecanismo não imunológico complexo que ocorre em várias etapas. Quando o cromóforo, presente na epiderme ou derme, absorve a energia proveniente da radiação fica num estado excitado. Este estado pode ser chamado de estado singlete ou tripleto (Elkeeb, Elkeeb, & Maibach, 2012). Os estados singlete e tripleto são estados de energia mais elevados e são definidos com base no número de spin de dois eletrões de maior energia (Mang et al., 2006). Ou seja, trata-se de um estado singlete quando dois eletrões têm spins opostos e estado tripleto quando dois eletrões têm spins iguais (Mang et al., 2006). O spin consiste na orientação que os eletrões apresentam numa orbital.

O estado excitado é um estado instável e, por isso, existe apenas por um curto espaço de tempo (Zuba et al., 2016). O retorno ao estado fundamental está associado a uma perda de energia por emissão de radiação, calor ou reações químicas.

Existem várias reações que podem estar envolvidas na fototoxicidade e podem ocorrer no cromóforo e em moléculas vizinhas, em simultâneo. O cromóforo, quando está no seu estado excitado, pode utilizar a energia para sofrer alterações moleculares diretas como, isomerização, oxidação e quebra de ligações duplas, ou pode transferir essa energia para moléculas vizinhas, originando radicais livres dependentes (Figura 6) ou não de oxigénio. Estes radicais modificam lípidos das membranas celulares, aminoácidos das proteínas e bases azotadas de ácidos nucleicos (ADN e ARN), e podem eventualmente ativar outras moléculas (Serra et al., 2011).

As espécies reativas de oxigénio e outras moléculas “anormais” podem ser detetadas por sensores intracelulares (Gonçalo, 2019). Este reconhecimento induz a ativação de vias de sinalização intracelular como NF- $\kappa$ B, MAPquinasas e a via Nrf-2, e

também induz a ativação do inflamassoma, que leva à ativação de mediadores inflamatórios, como: prostaglandinas (PG); interleucinas (IL) 1,6 e 8; TNF- $\alpha$  entre outras citocinas pró-inflamatórias (Gonçalo, 2019). Esta resposta inflamatória exagerada é responsável pela fototoxicidade. Se o organismo não agir atempadamente com mecanismos de reparação celular para controlarem a reação em cadeia, haverá danos celulares e consequentemente morte celular.

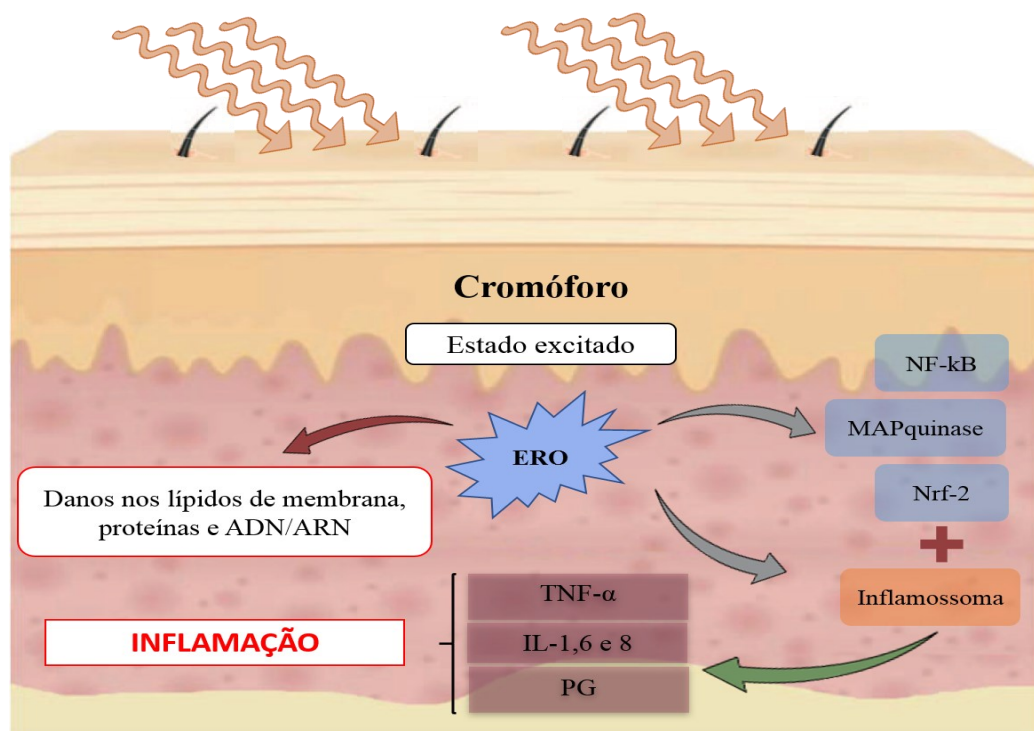


Figura 6 - Mecanismo de ação da fototoxicidade, com formação de espécies reativas de oxigênio.

Por outras palavras, a fototoxicidade representa uma reação inflamatória exagerada que resulta do dano celular produzido pela reação entre o cromóforo e a radiação. Em contraste com as reações de foto-alergia, as reações fototóxicas podem ocorrer durante a primeira exposição a um agente fotossensibilizante, porque não requer uma fase de sensibilização prévia.

### 3.2.2 Foto-alergia

As reações de foto-alergia consistem em mecanismos imunológicos mediados por células T. Como se trata de um mecanismo imunológico, os indivíduos geralmente não apresentam manifestações clínicas na primeira exposição porque é necessário uma sensibilização prévia ao agente fotossensibilizante (Mang et al., 2006). Não obstante,

pode acontecer um fenómeno de reação cruzada em que a sensibilização inicial pode ter sido feita por uma molécula idêntica ao agente fotossensibilizante (Serra et al., 2011).

Existem dois possíveis mecanismos que conduzem à reação de foto-alergia (Figura 7). No primeiro, e mais frequente, a energia absorvida pelo cromóforo é utilizada para transformá-lo num fotoproduto. Este fotoproduto é um hapteno que ao ligar-se a uma molécula transportadora (proteína) forma o chamado foto-alérgeno (Salgado et al., 2010). No segundo mecanismo, essa energia absorvida favorece a conjugação do cromóforo a um transportador (proteína) através de uma ligação covalente, formando um foto-alérgeno (Zuba et al., 2016). A formação do alérgeno desencadeia uma reação de hipersensibilidade devido a uma resposta imune mediada por células T (Mang et al., 2006).

As células apresentadoras de antígeno, mais concretamente células dendríticas (células de langerhans), ao capturarem esse alérgeno ficam ativas e migram para os nódulos linfáticos regionais para sensibilizar as células T ao alérgeno em associação com antígenos do antígeno leucocitário humano (ALH) II. As células T sensibilizadas, incluindo as de memória e as efectoras, serão ativadas e, num segundo contacto, circularão para os locais expostos à radiação (Zuba et al., 2016). Isto originará uma reação de foto-alergia.

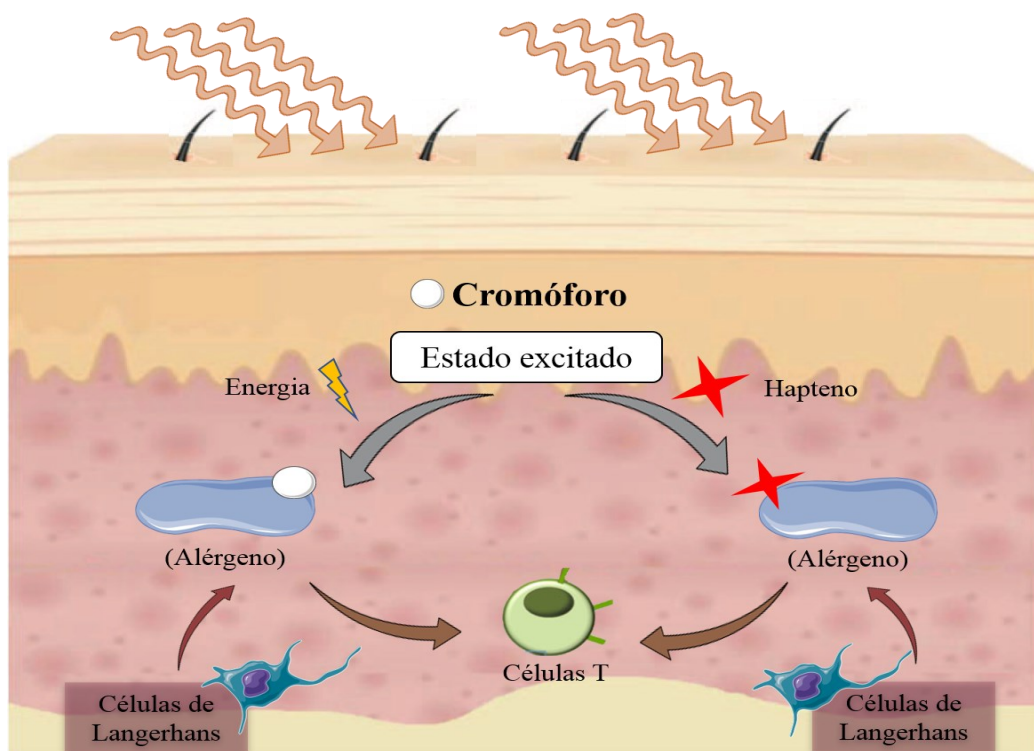


Figura 7 - Mecanismo de ação da foto-alergia.



Os processos químicos e biológicos após a penetração da radiação e a ativação do cromóforo são complexos e cada cromóforo pode induzir mecanismos específicos que levam a diferentes manifestações clínicas da fotossensibilidade (Gonçalo, 2019).

### 3.3 Padrões e Manifestações Clínicas

A fotossensibilidade apresenta manifestações clínicas muito variadas, por vezes com padrões muito típicos ou atípicos. Estes padrões clínicos são condicionados por vários fatores como, por exemplo, o tipo de reação de fotossensibilidade implícita, o cromóforo responsável pela reação, a duração da exposição cromóforo-radiação, a localização das lesões, entre outros.

As reações de fototoxicidade apresentam como sintomatologia inicial formigueiro e eritema semelhante a queimadura solar leve. Já as reações de foto-alergia apresentam inicialmente eczema agudo ou subagudo (Gonçalo, 2011). No geral, cada tipo de reação apresenta características clínicas específicas (Tabela 4), no entanto, existem outras características sobrepostas.

Tabela 4 – Padrões clínicos predominantes por tipo de reação de fotossensibilidade (Adaptado de Serra et al., 2011).

Manifestações Clínicas	
Fototoxicidade	Foto-alergia
Eritema semelhante a queimadura solar	Eczema agudo e subagudo
Pseudoporfiria	Dermatite de contacto foto-alérgica
Foto-onicólise	Queilite
Discromia	Urticária
Púrpura	Reações liquenoides
	Lúpus eritematoso subagudo e crónico

As manifestações podem variar desde manifestações agudas, manifestações subagudas e manifestações tardias, consoante o tempo de aparecimento das mesmas.

### **3.3.1 Manifestações Clínicas Agudas**

#### **3.3.1.1 Dermatite de contacto foto-alérgica**

A dermatite de contacto foto-alérgica é uma possível manifestação clínica das reações de foto-alergia e consiste numa reação inflamatória cutânea provocada pelo contacto com um agente foto-alergizante (Salgado et al., 2010).

Apresenta-se como lesões avermelhadas, com descamação e eczema associados. Em casos mais graves pode ocorrer o aparecimento de bolhas.

### **3.3.2 Manifestações Clínicas Subagudas**

#### **3.3.2.1 Foto-onicólise**

A foto-onicólise (FO) é um padrão clínico da FIF desencadeado predominantemente por uma reação de fototoxicidade, embora também o possa ser por uma reação de foto-alergia. Consiste numa alteração na unha caracterizada pela separação da placa ungueal e do leito ungueal após a exposição à radiação UV e pode afetar uma ou várias unhas (Al-kathiri & Al-asmaili, 2016).

Usualmente, inicia-se por uma dor localizada no leito ungueal ou nas extremidades dos dedos, progredindo para eritema subungueal e posteriormente onicólise. Surge, geralmente, 2 a 3 semanas após a iniciação do fármaco e a exposição à radiação, mas pode ocorrer logo após o início ou a cessação do mesmo (Gonçalo, 2019).

Cerca de 3 a 20% da radiação UV consegue penetrar na unha normal (Al-kathiri & Al-asmaili, 2016). Não há um consenso sobre o tipo de radiação UV envolvida neste padrão clínico.

Existem alguns fatores que tornam as unhas mais suscetíveis a sofrer processos de fotossensibilidade. O leito ungueal, em comparação com a pele, tem menos melanócito e consequentemente menos melanina na sua constituição. Na unha, não existem glândulas sebáceas nem estrato granuloso e há escassez de células córneas. Estes fatores tornam a unha menos protegida da radiação solar, desempenhando um papel no favorecimento da penetração de radiação solar no leito ungueal (Baran, Mascaró, & Aguilera, 2019).

Clinicamente, Baran et al. (2018) descreveram quatro tipos distintos de onicólise, baseados no tipo de deslocamento (proximal ou distal) do leito ungueal e diferentes lesões apresentadas. O tipo I é o mais comum e estão envolvidas várias unhas. Neste tipo, a onicólise é distal em forma de lua e com pigmentação variável. O tipo II envolve apenas uma unha e apresenta-se como uma incisura circular distal bem definida e uma tonalidade

acastanhada proximal. Já no tipo III, as lesões ocorrem no centro do leito ungueal e apresentam inicialmente uma coloração amarelada. Após 5-10 dias esta coloração pode tornar-se avermelhada devido à presença de hemorragia (foto-hemorragia subungueal) e envolve várias unhas. Por último, o tipo IV são bolhas sob as unhas (Baran et al., 2019).

A foto-onicólise induzida por fármacos (FOIF) está, geralmente, associada a erupções cutâneas mas pode manifestar-se de forma isolada (Al-kathiri & Al-asmaili, 2016). O tempo entre o início das erupções cutâneas solares e o aparecimento da onicólise pode variar entre 3 a 6 semanas (Baran & Juhlin, 2002).

Nem sempre é reportada como uma manifestação da FIF porque, na maioria das situações, está associada a outras etiologias, como por exemplo trauma local, o que não favorece a verdadeira origem da causa (Stevenson & El-modir, 2011).

### **3.3.2.2 Pseudoporfiria**

O termo pseudoporfiria é utilizado na prática clínica em pacientes que apresentam manifestações clinicamente semelhantes às da porfiria cutânea (prurido, edema, bolhas), mas que não são devidas a qualquer deficiência enzimática da via do heme (Baran et al., 2019).

Pensa-se que o mecanismo envolvido é uma reação fototóxica, na qual o fármaco age como cromóforo, à semelhança do papel desempenhado pelas porfirinas (Serra et al., 2011). Alguns fármacos, como o naproxeno e a furosemida, foram associados à indução da pseudoporfiria.

### **3.3.2.3 Discromia**

A discromia consiste numa alteração ou anomalia na pigmentação da pele (Figura 8). Esta pode ser classificada em dois tipos: hipocromia e hiperpigmentação. A hipocromia caracteriza-se por apresentar pouca ou nenhuma pigmentação, ao contrário da hiperpigmentação que se caracteriza por um excesso de pigmentação (Serra et al., 2011).

A hiperpigmentação, ou hiperpigmentação, é mais comum do que a hipocromia. Geralmente desenvolve-se uma coloração acastanhada, acinzentada ou azulada nas áreas foto-expostas, que pode persistir por um longo período (Gouveia et al., 2016).



Figura 8 - Discromia residual nas mãos numa reação fototóxica ao fenofibrato (Gouveia et al., 2016).

### **3.3.3 Manifestações Clínicas Tardias**

#### **3.3.3.1 Lúpus Eritematoso**

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença crônica inflamatória autoimune. Alguns casos de LE subagudo ou crônico têm sido atribuídos à exposição a alérgenos e ao sol. As lesões surgem normalmente semanas ou meses após a exposição e a maioria em doentes que apresentam anticorpos anti-Ro. Este anticorpo é um marcador de excelência de fotossensibilidade no contexto de LE (Serra et al., 2011).

Os mecanismos envolvidos são pouco conhecidos e esclarecidos, mas importa considerar que os fármacos podem potenciar a expressão membranar do antígeno Ro nos queratinócitos, propiciando desta forma o aparecimento de citotoxicidade mediada por anticorpos. Podem, também, interferir com a apoptose e/ou com a produção de citocinas, promovendo por estas vias o desenvolvimento de fotossensibilidade (Serra et al., 2011).

#### **3.3.3.2 Fotocarcinogénese**

As neoplasias cutâneas são uma das doenças malignas mais comuns em todo o mundo. A fotocarcinogénese consiste no desenvolvimento de neoplasias cutâneas induzidas pela radiação, nomeadamente: melanoma cutâneo (MC) que surge nos melanócitos, carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinhocelular (CEC) que surgem nos queratinócitos (Bendinelli, Masala, Garamella, Palli, & Caini, 2019). É também a consequência de uma complexa interação entre radiação UV, danos celulares e de ADN, mutações e sistema imunológico (Kozma & Eide, 2014).

A exposição crónica a fármacos fotossensibilizantes está associada a uma maior incidência de queratose crónica e de carcinomas cutâneos. Diversos estudos têm demonstrado a existência de uma relação entre a utilização de determinados fármacos e o desenvolvimento de lesões neoplásicas cutâneas. Estes fármacos pertencem muitas das vezes a grupos utilizados rotineiramente na prática clínica.

O fotoenvelhecimento parece também ser agravado pelo uso de fármacos fotossensibilizantes tópicos e sistémicos (Serra et al., 2011).

Este tema será abordado com maior detalhe na secção 5.1.



## **4 Fármacos Fotossensibilizantes**

Os agentes químicos, mais concretamente os fármacos, são a principal causa de fotossensibilidade exógena (Gonçalo, 2019). Um grande número de fármacos está implicado nas reações de fototoxicidade e foto-alergia, com evidência clínica e científica concludente. Para uma erupção ser de origem medicamentosa e ser considerada fotossensível tem de ocorrer num contexto de exposição a radiação, o fármaco ou os seus metabolitos devem estar presentes na pele no momento da exposição e os mesmos devem ter a capacidade de absorver a radiação incidente (Blakely, Drucker, & Rosen, 2019).

A FIF pode ser originada por um agente tópico ou sistémico. Os agentes tópicos são mais propensos a lesar os queratinócitos porque estão em maior concentração na camada epidérmica. Agentes sistémicos são mais fototóxicos para os mastócitos e células endoteliais presentes na derme (Serra et al., 2011).

Relativamente às características hidrofílicas e lipofílicas dos agentes farmacológicos, um fármaco hidrofílico danifica principalmente as membranas celulares, ao contrário de um fármaco lipofílico que se difunde na célula e destrói componentes intracelulares como lipossomas, núcleo e mitocôndrias (Mang et al., 2006).

### **4.1 Anti-inflamatórios não esteroides**

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são uma classe heterogénea de fármacos que atuam inibindo a atividade da enzima ciclo-oxigenase (COX). A sua classificação pode ser diversa, com base na estrutura química, potência, seletividade da inibição dos diferentes subtipos da COX, entre outros.

Com base na estrutura química, os AINE podem ser classificados em 3 grandes grupos: 1-derivados do ácido carboxílico, 2-derivados do ácido enólico e 3-não acídicos (Tabela 5).

Tabela 5 - Classificação farmacológica dos AINE, com base nas suas estruturas químicas.

<b>Derivados do ácido carboxílico</b>	<b>Derivados do ácido enólico</b>	<b>Não-acídicos</b>
<b>Ácido salicílico e ésteres</b> AAS Diflunisal  <b>Ácido fenilacético</b> Diclofenac Aceclofenac  <b>Ácido acético</b> Indometacina Cetorolac Sulindac Tolmetin Etodolac  <b>Ácido propanóico</b> Flurbiprofeno Cetoprofeno Ibuprofeno Naproxeno Fenoprofeno  <b>Ácido fenâmico</b> Ácido mefenâmico	<b>Pirazolonas</b> Fenilbutazona Metamizol Benzidamina  <b>Oxicams</b> Piroxicam Meloxicam	<b>Sulfonamidas</b> Celecoxib Valdecoxib  <b>Metilssulfonas</b> Rofecoxib Etoricoxib  <b>Sulfonanilidas</b> Nimesulide

Independentemente da diferença estrutural, todos os AINEs exercem ação na inibição da COX (Figura 9). A COX apresenta três isoformas ligeiramente diferentes: COX-1 (constitutiva), COX-2 (indutível) e COX-3. Estão envolvidas na cascata do ácido araquidônico, uma vez que transformam o mesmo em dois compostos: as prostaglandinas e os tromboxanos (Willoughby, Moore, & Colville-Nash, 2000). Estes dois compostos são eicosanoides que estão envolvidos em inúmeros processos fisiológicos, como inflamação, proteção gastrointestinal (GI), agregação plaquetar, função renal, febre e dor.



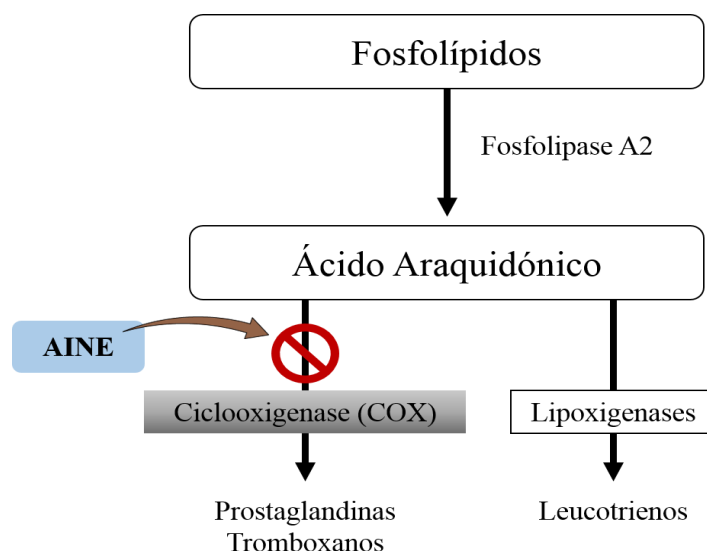


Figura 9 - Mecanismo de ação dos AINE

São uma classe com um amplo consumo a nível mundial e têm uma vasta utilização, incluindo como analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos (Blakely et al., 2019). O seu elevado consumo proporcionou vários relatos de efeitos de fotossensibilidade, sendo considerados a causa mais comum de FIF. A capacidade de causarem uma reação inflamatória da pele contrasta com a sua capacidade farmacológica de inibir as respostas inflamatórias (Mang et al., 2006).

A fotossensibilidade associada aos AINE tornou-se evidente entre 1980 e 1982 com a comercialização do benoxaprofeno, derivado do ácido propiónico (Serra et al., 2011). Este fármaco foi, posteriormente, retirado do mercado europeu devido aos efeitos adversos associados e à elevada frequência de reações fototóxicas. Posteriormente, todos os outros derivados do ácido propiónico demonstraram estar frequentemente associados a reações de fotossensibilidade (Gonçalo, 2011).

Estudos fotoquímicos mostraram que a fototoxicidade dos AINE é mediada principalmente por espécies reativas de oxigénio e radicais livres (Mang et al., 2006).

Existem numerosas e diversas formulações tópicas disponíveis no mercado, desde emplastos, geles, pomadas, sprays. A grande maioria, classificadas como medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), e por conseguinte facilmente acessíveis ao utente, o que justifica a maior frequência de reações de fotossensibilidade associada a este grupo farmacológico (Gonçalo, 2011).

O cetoprofeno e o piroxicam, apesar de não serem os fármacos mais vendidos dentro deste grupo, são os principais causadores de FIF. Ambos causam foto-alergia com padrões clínicos muito particulares de reatividade cruzada (Gonçalo, 2011).

#### 4.1.1 Cetoprofeno

O cetoprofeno (Figura 10), também denominado ácido 2- (3-benzoil-fenil) propanoico, é um AINE derivado do ácido propanoico comumente utilizado por via tópica e sistêmica para diversos tratamentos, devido às suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias.

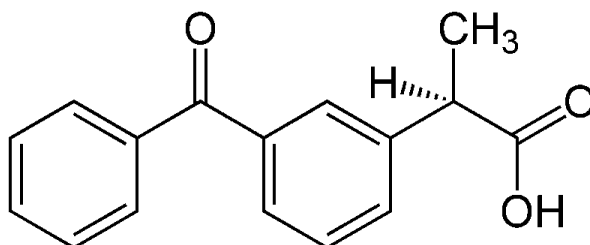


Figura 10 – Estrutura química do cetoprofeno.

Desde 1985, que este fármaco está associado a um número de casos relatados de fotossensibilidade. Este fármaco, sobretudo quando usado por via tópica, é conhecido por causar reações foto-alérgicas (Serra et al., 2011). Por vezes, estas reações podem ser graves, com presença de edema, bolhas e até mesmo lesões semelhantes a eritema multiforme que ultrapassam a área de aplicação (Gonçalo, 2011).

Ocasionalmente, podem ocorrer recidivas apenas com a exposição à radiação, sem ter havido uma reexposição clara ao fármaco. Isto porque, o fármaco pode permanecer na pele durante 17 dias, no mínimo (Sugiura, Hayakawa, Kato, Sugiura, & Ueda, 2000). O contacto com superfícies contaminadas como, por exemplo, peças de roupa ou a exposição a substâncias com possível reatividade cruzada podem também ser uma justificação (Serra et al., 2011).

Apesar das reações de foto-alergia serem as mais comuns, o cetoprofeno pode também estar envolvido em reações de fototoxicidade. A fototoxicidade do cetoprofeno pode ser justificada pela produção de radicais livres de oxigénio, que são reativos com proteínas e lípidos (Nakajima, Tahara, Yoshimura, & Nakazawa, 2005). Outros autores demonstraram que a irritação provocada pelo cetoprofeno na presença de radiação pode causar fotólise eritrocitária, um indicador de dano celular (Zuba et al., 2016).

Como foi referido na secção 4.1, o cetoprofeno apresenta padrões clínicos particulares de reações cruzadas. Considerando a sua estrutura química, este fármaco apresenta uma cetona aromática (benzofenona) na sua constituição (Figura 11). As reações cruzadas podem ocorrer entre derivados do ácido propiónico, que compartilham

o radical benzofenona (ácido tiaprofênico e suprofeno), à exceção do naproxeno e ibuprofeno (Gonçalo, 2011).

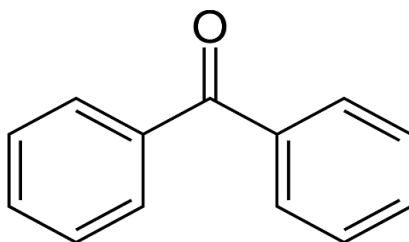


Figura 11 – Estrutura química da benzofenona.

Esse radical pode também estar presente em alguns filtros UV, o que explica possíveis reações cruzadas com fotoprotetores que contenham oxibenzona (benzofenona-3) (Serra et al., 2011).

Importa referir que análogos do cetoprofeno, como picetoprofeno e dextrocetoprofeno, também reagem de forma cruzada (Asensio, Sanchís, Sánchez, Vega, & García, 2008) (Fernández-Jorge, Goday Buján, Paradela, Mazaira, & Fonseca, 2008). Outros fármacos, como o fenofibrato e a amiodarona (Figura 12), podem originar reações cruzadas com o cetoprofeno uma vez que apresentam na sua estrutura química um radical semelhante à benzofenona (Serra et al., 2011). As propriedades fotossensibilizantes destes dois fármacos serão abordadas mais à frente.

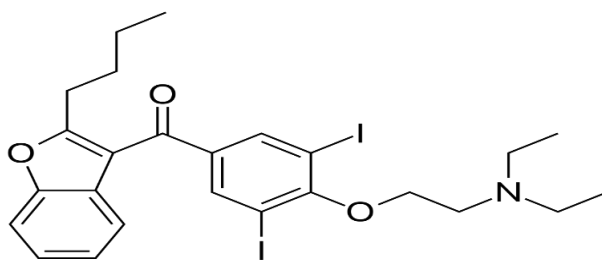


Figura 12 - Estrutura química da amiodarona.

A dermatite de contacto foto-alérgica é um padrão clínico típico da utilização do fármaco em questão. De acordo com Jenerowicz e colaboradores (2011), foram diagnosticados 3 casos de dermatite de contacto foto-alérgica após o uso tópico de cetoprofeno. Todos apresentaram lesões cutâneas com eczema, restritas apenas à área de aplicação do fármaco. O intervalo entre a utilização do fármaco e o aparecimento das manifestações foi de 2 a 60 dias (Jenerowicz et al., 2011).

Já Lozzi e colaboradores (2020) relataram 2 casos de foto-dermatite associada à utilização de cetoprofeno sistêmico, em sujeitos que previamente desenvolveram reações ao fármaco por via tópica.

#### 4.1.2 Piroxicam

O piroxicam é um AINE derivado do ácido enólico, mais concretamente um oxicam (Figura 13). A fotossensibilidade associada ao piroxicam é conhecida desde 1983, ano em que foi relatado o primeiro caso associado (Zuba et al., 2016). Fjellner (1983) observou, na pele de uma mulher exposta a radiação, erupções eritematosas com presença de bolhas após tratamento sistêmico com piroxicam.

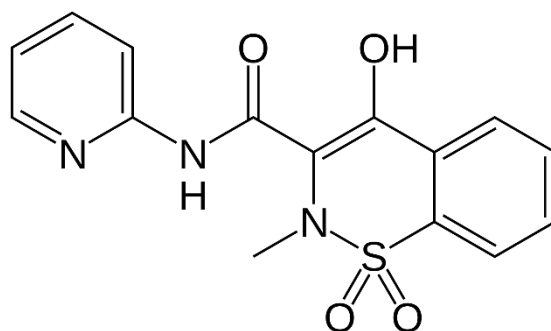


Figura 13 - Estrutura química do piroxicam.

No início não houve uma explicação concreta relativamente ao mecanismo subjacente, mas mais tarde estabeleceu-se uma relação com a, já conhecida, sensibilidade ao timerosal (Figura 14). Efetivamente, sob ação da radiação UV, o piroxicam decompõe-se e dá origem a um foto-produto estruturalmente semelhante ao ácido tiosalicílico (Figura 15). Este ácido é a fração do timerosal responsável pela foto-alergia provocada pelo mesmo e explica a reatividade cruzada com o piroxicam. Com isto, indivíduos previamente sensibilizados ao timerosal podem desenvolver fotossensibilidade, mais concretamente foto-alergia, ao piroxicam (Serra et al., 2011) (Gonçalo, 2011) .

Outras evidências que favorecem esta relação de reatividade cruzada incluem testes epicutâneos positivos ao piroxicam em doentes com alergia previamente conhecida ao ácido tiosalicílico, na presença de radiação UV; reprodução da fotossensibilidade ao piroxicam através de modelos animais; e presença de linfócitos estimulados tanto com ácido tiosalicílico como com piroxicam, após irradiação (Serra et al., 2011). Até ao momento, não existem dados suficientes que apoiem as reações cruzadas entre diferentes oxicams (Zuba et al., 2016).

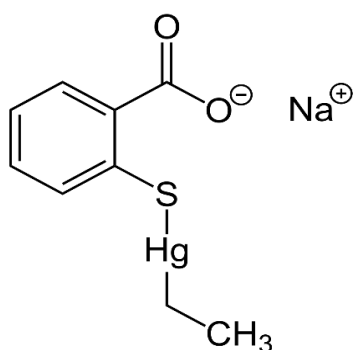


Figura 14 - Estrutura química do timerosal

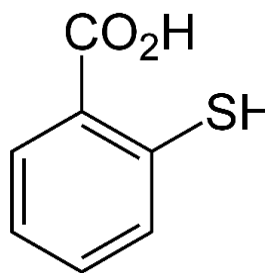


Figura 15 - Estrutura química do Ácido tiosalicílico

A fotossensibilidade provocada pelo piroxicam tem decrescido nos últimos 20 a 30 anos, possivelmente pela diminuição das prescrições médicas o que leva a um menor consumo do fármaco, e em paralelo pelo aparecimento e consumo crescente de novos AINE (Serra et al., 2011) (Gonçalo, 2019).

A foto-alergia pode ocorrer tanto com formulações tópicas como sistémicas (Gouveia et al., 2016). Sistemicamente, pode manifestar-se como um eczema agudo envolvendo difusamente toda a face ou como pápulas eritematosas e vesículas dispersas pelas áreas foto-expostas como face e dorso das mãos.

#### 4.1.3 Diclofenac

O diclofenac é um AINE derivado do ácido fenilacético (Figura 16). Tem ação sobretudo analgésica e anti-inflamatória, exercendo pouca ação antipirética. É um fármaco bastante utilizado e está disponível em diversas formulações desde comprimidos, pomadas, geles, emplastros, soluções bucais, entre outras.

Os seus principais fotoprodutos são derivados do carbazol, um composto orgânico aromático heterocíclico: 8ClCb e Cb. Alguns ensaios realizados in vitro, demonstraram fototoxicidade apenas para o fotoproduto 8ClCb, o qual apresenta estrutura semelhante ao fármaco carprofeno (Mang et al., 2006).

Através de um estudo realizado por investigadores portugueses, procedeu-se à realização de testes epicutâneos em 30 sujeitos com suspeita de fotodermatite na face. Concluíram que a foto-alergia induzida pelo diclofenac deriva da utilização sistémica do mesmo (Cardoso, Canelas, Gonçalo, & Figueiredo, 2009).

Um caso de dermatite de contacto foto-alérgica foi relatado e diagnosticado num sujeito de 29 anos. Este apresentou lesões cutâneas no pé direito após exposição a radiação e passado 7 dias de tratamento tópico com diclofenac (Jenerowicz et al., 2011).

Apesar de na literatura haver relato de casos de lesões cutâneas associadas ao uso de diclofenac, a manifestação clínica predominante e característica deste fármaco é foto-onicolise (Blakely et al., 2019).

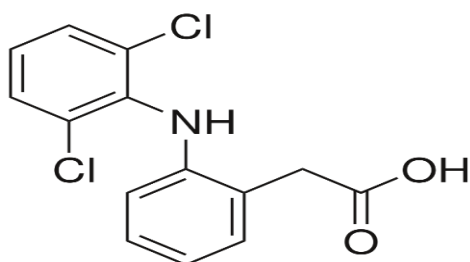


Figura 16 – Estrutura química do diclofenac.

#### 4.1.4 Benzidamina

A benzidamina (Figura 17) é um AINE amplamente utilizado na mucosa oral e vaginal (Gonçalo, 2011). Possui propriedades fototóxicas e foto-alérgicas, é considerada como uma causa ocasional de dermatite de contacto foto-alérgica e, quando usada na mucosa oral pode induzir queilite e dermatite do queixo (Gonçalo, 2019).

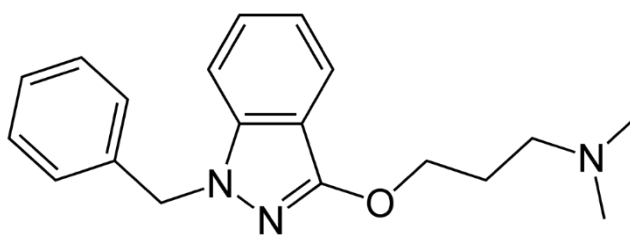


Figura 17 – Estrutura química da Benzidamina.

Através de um estudo, foi investigada a dermatite de contacto foto-alérgica associada à benzidamina numa amostra de 74 sujeitos. Foram realizados testes epicutâneos, dos quais 10 sujeitos apresentaram um resultado positivo para este fármaco. 9 sujeitos apresentaram como manifestações clínicas queilite no lábio inferior e eczema nas áreas foto-expostas como, face, pescoço, dorso das mãos, antebraço e peito (Canelas, Cardoso, Gonçalo, & Figueiredo, 2010).

Esse estudo permitiu concluir que a dermatite de contacto foto-alérgica por benzidamina pode ser por vezes sub-diagnosticada uma vez que as principais manifestações clínicas apresentadas não são típicas da mesma (Canelas et al., 2010).

Em 2004, foi relatado um caso de uma mulher de 65 anos que desenvolveu eczema foto-alérgico no dorso de ambas as mãos devido à utilização de benzidamina numa solução de lavagem ginecológica. O dorso das mãos foi a única área afetada e o diagnóstico foi feito por meio de testes epicutâneos (Zuba et al., 2016).

## **4.2 Antibioterapia**

### **4.2.1 Tetraciclina**

As Tetraciclina são um grupo semissintético de antibióticos de largo espectro que apresentam atividade contra bactérias gram-negativas e gram-positivas, alguns protozoários e fungos.

São consideradas uma das classes fotossensibilizantes mais frequentes dentro dos antibacterianos (Zuba et al., 2016). As tetraciclina podem originar radicais de oxigénio singlete, que por sua vez causam oxidação que leva a dano celular. É possível que as reações fototóxicas associadas às tetraciclina ocorram devido à ligação do fármaco a biopolímeros de melanina e à acumulação do mesmo em tecidos pigmentados (Rok et al., 2015).

Rok e colaboradores (2015) analisaram o efeito da relação tetraciclina-irradiação solar na viabilidade celular e na síntese de melanina, em melanóticos epidérmicos humanos normais. A viabilidade celular diminui de forma dependente da concentração do fármaco e os sistemas de defesa do organismo sofrem alterações. A tetraciclina por si não tem influência na síntese de melanina mas na presença de irradiação UV causa alterações bioquímicas, como stress oxidativo no interior dos melanócitos (Rok et al., 2015).

As manifestações clínicas típicas de fotossensibilidade a este grupo farmacológico são queimadura solar com ou sem associação de pápulas e bolhas (Zuba et al., 2016) (Kuznetsov, Weisenseel, Flaig, Ruzicka, & Prinz, 2011). A foto-onicólise também pode ocorrer, normalmente duas semanas após a administração do fármaco.

O uso de tetraciclina está associado a um aumento do risco de fotocarcinogenese. Este tema será abordado com maior detalhe na secção 5.1.

#### **4.2.1.1 Doxiciclina**

A doxiciclina é um fármaco muito utilizado na profilaxia da malária. A malária ocorre principalmente em países com elevada radiação solar, o que requer uma especial atenção na utilização deste fármaco uma vez que um dos efeitos adversos associados é a fotossensibilidade (Goetze, Hiernickel, & Elsner, 2017).

Os sintomas típicos de uma reação fototóxica provocada por doxiciclina podem aparecer 24h após a exposição à radiação e manifestam-se maioritariamente por uma queimadura solar em áreas expostas à radiação como face, lábios antebraços e mãos. Os sintomas desaparecem dentro de 10-14 dias após a interrupção do tratamento (Goetze et al., 2017).

Através de uma revisão sistemática, que teve como objetivo avaliar as manifestações clínicas associadas à fotossensibilidade induzida pela doxiciclina, incluindo fatores determinantes como dose de fármaco/radiação e possíveis formas de prevenção, Goetze e colaboradores (2017) concluíram que o número de casos relatados é baixo e que as manifestações clínicas variam de queimadura solar leve a fotodermatite. A foto-onicolise (Figura 18) é uma manifestação que pode também estar associada ao uso de doxiciclina.

A frequências das reações está relacionada com a dose de fármaco embora em países com elevada radiação as reações sejam mais frequentes mesmo em doses baixas de fármaco. Viajantes para países tropicais e a realizarem tratamento com doxiciclina devem ter especial atenção a fim de evitarem reações de fotossensibilidade graves (Goetze et al., 2017).



Figura 18 – Foto-onicólise induzida pela doxiciclina (Gouveia et al., 2016).



#### **4.2.2 Fluoroquinolonas**

Fluoroquinolonas (FQ) são um grupo farmacológico de antibióticos com um amplo espectro de ação. São utilizadas no tratamento de diversas infecções bacterianas, incluindo infecções respiratórias, urinárias, cutâneas, gastrointestinais e oculares, e apresentam atividade bactericida proporcional à sua concentração (Beberok et al., 2017).

A estrutura química das FQ é baseada no sistema de duplo anel, seja com um núcleo quinolona (azoto na posição 1) ou com um núcleo naftiridina (azoto adicional na posição 8) (Eljaaly, Alkhalaf, Alhifany, & Alshibani, 2020).

Quando este grupo sofre modificações na sua estrutura química pode, consequentemente, afetar a sua ação antibacteriana, a toxicidade e o risco de reações de fotossensibilidade (Zelmat et al., 2020). A fotossensibilidade é uma reação cutânea adversa conhecida neste grupo farmacológico, que pode causar várias doenças na pele.

As FQ causam maioritariamente reações fototóxicas, embora existam na literatura alguns relatos de reações foto-alérgicas (Zuba et al., 2016). Um estudo publicado recentemente, com o objetivo de avaliar os diferentes potenciais fototóxicos das FQ, sugeriu que o potencial fototóxico deste grupo farmacológico depende da interação fármaco-melanina, da capacidade de o mesmo afetar a melanogénese e da pigmentação dos melanócitos (Beberok et al., 2017).

Através da análise de diversos estudos, foi possível estabelecer uma relação entre a estrutura química das FQ e o risco de fotossensibilidade. Zelmat e colaboradores (2020) analisaram a relação entre a estrutura química das FQ e a taxa de efeitos adversos, a partir de dados reais fornecidos por uma base de dados (VigiBase). Os resultados confirmaram que o elevado risco de fotossensibilidade está associado ao halogénio presente na 8ª posição (Zelmat et al., 2020).

As FQ que contêm um halogénio na posição 8 compreendem a esparfloxacina, lomefloxacina e clinafloxacina, e são consideradas as de maior poder fototóxico. Já os derivados que contêm um hidrogénio na mesma posição incluem a ciprofloxacina e a levofloxacina e são considerados os de menor poder fototóxico. Em contrapartida, os que têm um grupo metoxi nesta posição como por exemplo a moxifloxacina, são considerados mais fotoestáveis e menos fototóxicos (Blakely et al., 2019).

Uma meta-análise avaliou o potencial de fotossensibilidade da lomefloxacina versus outras fluoroquinolonas. A lomefloxacina entrou no mercado em 1990 e desde então foi utilizada como controlo positivo em vários estudos realizados. A sua fotossensibilidade é atribuída ao átomo de fluor na 8ª posição, que parece aumentar as

suas alterações químicas e citotoxicidade (Eljaaly et al., 2020). Nesta meta-análise, concluiu-se que a lomefloxacin apresenta uma incidência significativamente maior de fotossensibilidade em comparação com outras FQ.

A incidência e gravidade das reações está dependente do tipo, da estrutura química do fármaco e dos seus derivados. A fototoxicidade induzida por FQ pode manifestar-se por: lesões semelhantes a queimaduras solares, edema, descamação, eczema com erupções bolhosas e eritema (Beberok et al., 2017).

A foto-alergia, apesar de ser menos frequente, está associada à lomefloxacin e ofloxacin (Serra et al., 2011). O uso de FQ pode estar associado a um aumento do risco de fotocarcinogênese.

### 4.3 Antifúngicos

#### 4.3.1 Voriconazol

O voriconazol (Figura 19) é um antifúngico triazólico de segunda geração com um amplo espectro de ação, utilizado no tratamento de infecções fúngicas graves (Blakely et al., 2019). É um inibidor da atividade das isoenzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450, o que pode potencial o aumento das concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por essas enzimas.

A sua utilização está associada a várias reações cutâneas como fotossensibilidade, fotoenvelhecimento e neoplasias cutâneas (Goyal, 2015).

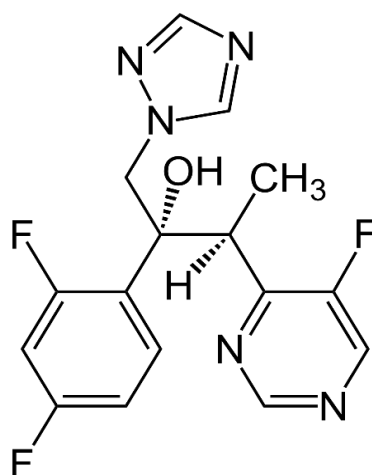


Figura 19 – Estrutura química do voriconazol

Embora seja normalmente bem tolerado, numa revisão sistemática recente foi referido que é o segundo fármaco mais comumente relatado como indutor de reações de toxicidade (W. Ben Kim et al., 2018).

Em muitos casos, é difícil prever o potencial de foto-reatividade de uma molécula de acordo com a sua estrutura química. No caso do voriconazol, este apresenta na sua estrutura vários componentes que potenciam as possíveis propriedades fotossensibilizantes, como a presença de um átomo de halogénio e o carácter policíclico. No entanto, a maioria dos azóis apresentam características químicas semelhantes e não estão associados a casos de fototoxicidade (Epaulard et al., 2011).

Um estudo sobre o espectro de absorção UV do voriconazol mostrou que a molécula responsável pela sua fototoxicidade é possivelmente o seu metabolito ativo (N-óxido), uma vez que este absorve radiação UVA e UVB (Murayama, Imai, Nakane, Shimizu, & Yamazaki, 2007).

Os padrões clínicos das reações induzidas pelo voriconazol variam de padrões clássicos, como eritema e queimadura solar, a queilite, foto-onicolise e pseudoporfiria (Blakely et al., 2019). A utilização a longo prazo do voriconazol pode estar associada ao risco de fotocarcinogenese (secção 5.1).

#### **4.3.2 Outros Antifúngicos**

O itraconazol, outro agente triazólico, foi associado a reações de fotossensibilidade, predominantemente reações de fototoxicidade. Foi descrito na literatura um caso de eritema com edema e vesículas em áreas cutâneas expostas ao sol após o uso de itraconazol (Blakely et al., 2019).

A griseofulvina, apesar de não ser considerada um fotossensibilizador potente, está associada a reações de fototoxicidade. Pensa-se que a radiação tipo UVA esteja implicadas nas reações provocadas por este fármaco (Blakely et al., 2019). O potencial fototóxico da griseofulvina pode representar um fator agravante no LE (Serra et al., 2011).

A terbinafina foi associada à indução de LE subagudo, em doentes com anticorpos anti-Ro (Farhi et al., 2006). Na literatura há um único caso que descreve o desenvolvimento de urticária solar numa mulher de 25 anos, durante a utilização de terbinafina (Kuo & Sivamani, 2014).

## 4.4 Anti-hipertensivos

Os medicamentos anti-hipertensivos são o grupo terapêutico mais amplamente utilizado, principalmente por idosos (Zuba et al., 2016). As três principais categorias de fármacos anti-hipertensivos mais comumente envolvidos nas reações cutâneas fotoinduzidas são: diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas do recetor da angiotensina.

### 4.4.1 Diuréticos

Os diuréticos tiazídicos foram comercializados pela primeira vez em 1950 e são o tipo de diuréticos mais comumente prescritos. Logo após a sua introdução no mercado, começaram a ser documentadas reações de fotossensibilidade associadas ao seu uso (Blakely et al., 2019).

Dos diuréticos tiazídicos, a hidroclorotiazida (Figura 20) é o fármaco com mais relatos de casos na literatura associados à fotossensibilidade (Gomez-Bernal et al., 2014). Queimadura solar exagerada, eczema, lesões liquenoides e discromia são padrões clínicos associados à fotoindução por hidroclorotiazida (Blakely et al., 2019) (Johnston & Coulson, 2002). A indapamida, apesar de não estar associada a reações cutâneas, está associada à indução de foto-onicólise (Rutherford & Sinclair, 2007).

Dentro dos diuréticos da ansa, a furosemida (Figura 21) é um possível indutor de fototoxicidade. Ao contrário dos diuréticos tiazídicos, a furosemida está associada a erupções cutâneas bolhosas (Blakely et al., 2019).

Suspeita-se que o possível caráter fotossensibilizante provenha de um substituinte, o cloro, que está presente na estrutura química dos diuréticos tiazídicos e da furosemida. O cloro dissocia-se com a radiação UV e promove reações entre lípidos, proteínas e ADN (Zuba et al., 2016).

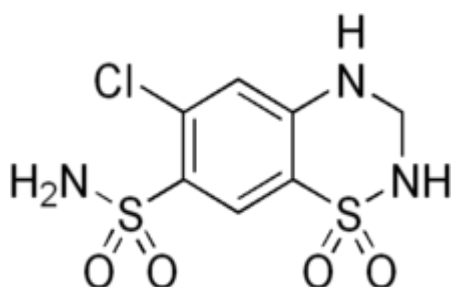


Figura 20 - Estrutura química da hidroclorotiazida.

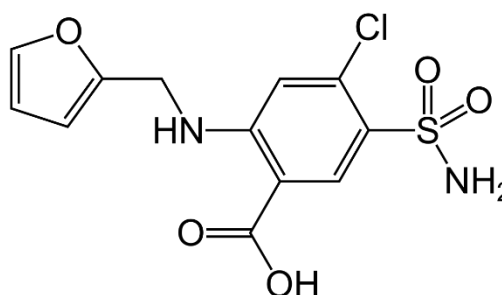


Figura 21 – Estrutura química da furosemida.

#### **4.4.2 Bloqueadores dos canais de cálcio**

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são uma classe de fármacos utilizada no tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão. Reduzem a excitabilidade e a frequência cardíaca e promovem o relaxamento arterial e consequente redução da resistência vascular periférica. Este grupo pode ser dividido em 4 classes: dihidropiridinas, fenilalquilaminas, benzotiazepinas e nitrendipina.

A amlodipina e a nifedipina são exemplos de BCC do grupo dihidropiridinas que estão associados a reações de fotossensibilidade. Estão principalmente associadas a telangiectasia facial. A nifedipina está também associada a fotodermatite (Blakely et al., 2019).

#### **4.4.3 Antagonistas do recetor da angiotensina**

Com base num estudo retrospectivo onde foram avaliados casos relatados entre 1968 e 2014 através de uma base de dados (VigiBase), concluiu-se que há uma forte associação entre fotossensibilidade cutânea e o uso de antagonistas do recetor da angiotensina (ARA). Os casos relatados analisados ocorreram principalmente com o uso de losartan, irbersartan e valsartan (E. Viola, Coggiola, Agnes, Ugo, & Conforti, 2015).

### **4.5 Antiarrítmicos**

#### **4.5.1 Amiodarona**

A amiodarona (Figura 12) é um fármaco pertencente ao grupo dos antiarrítmicos de classe III utilizado para prevenir e tratar arritmias ventriculares e fibrilhação auricular (Blakely et al., 2019). Foi associada a várias reações adversas cutâneas, incluindo fotossensibilidade (Lozzi et al., 2020).

A amiodarona, incluindo o seu metabolito ativo desetilamiodarona, acumula-se na pele onde é possível ser detetada em concentrações dez vezes maiores nas zonas pigmentadas, em comparação com as zonas não pigmentadas (Lozzi et al., 2020). Foi demonstrado que o fármaco em questão se armazena nos lisossomas secundários ligados à lipofuscina (pigmento intracelular), como consequência da fagocitose dos macrófagos dérmicos.

Durante a exposição à radiação pode ocorrer eritema, ardência e/ou queimadura solar imediata. A fotossensibilidade induzida pela amiodarona é classificada por

queimadura solar exagerada, hiperpigmentação, pseudoporfiria e eritema (Zuba et al., 2016). A exposição a longo prazo pode induzir uma pigmentação azul-acinzentada nas áreas expostas à radiação solar, que pode ser justificado pela acumulação do fármaco nos lisossomas (Lozzi et al., 2020). Geralmente as manifestações revolvem-se meses após a interrupção do tratamento (Blakely et al., 2019).

## 4.6 Antidislipídemicos

### 4.6.1 Estatinas

As Estatinas, também conhecidas como inibidores da HMG-CoA redutase, são uma classe de antidislipídemicos muito comumente utilizada para reduzir os níveis de colesterol. A HMG-CoA redutase é uma enzima fundamental na síntese de colesterol porque promove a redução de colesterol tecidual e um consequente aumento da expressão dos recetores de LDL.

Foram relatados casos de reações cutâneas, incluindo fotossensibilidade, induzidas pelo uso de estatinas, embora não seja um efeito adversos comum desta classe de fármacos (Zuba et al., 2016).

Um estudo, com base em resultados fotoquímicos e fotofísicos, atribuiu a fototoxicidade da atorvastatina (ATV) (Figura 22) à formação de oxigénio singlete por meio de um fotoproduto semelhante ao fenantreno. A degradação da ATV pela radiação origina fotoprodutos resultantes da oxidação do anel tipo pirrol. Outra via é a estrutura tipo estilbeno da ATV, que origina um processo de ciclização e leva à formação de um fotoproduto semelhante ao fenantreno (Montanaro, Lhiaubet-vallet, Iesce, Previtera, & Miranda, 2009).

Foi relatado que a fotossensibilidade induzida pela ATV manifesta-se por um eritema com edema nas áreas foto-expostas (Blakely et al., 2019).

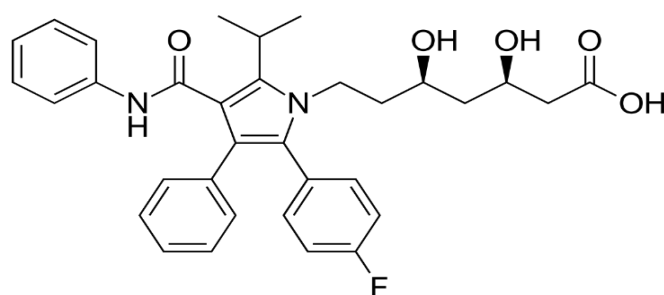


Figura 22 – Estrutura química da Atorvastatina.

O potencial fotossensibilizante da rosuvastatina foi atribuído a um fotoproduto semelhante ao diidrofenantreno (Nardi, Lhiaubet-vallet, Leandro-garcia, & Miranda, 2011).

Segundo Viola e colaboradores (2010), após a incidência de radiação, a fototoxicidade da fluvastatina é mediada pela formação de um fotoproduto policíclico semelhante ao benzocarbazol. Nesse estudo, concluiu-se que a fluvastatina e os seus fotoprodutos induzem fototoxicidade principalmente nas membranas celulares (G. Viola et al., 2010).

#### **4.6.2 Fenofibrato**

O fenofibrato (Figura 23) é um fármaco derivado do ácido fíbrico utilizado no tratamento de hipertrigliceridemia. Ao sofrer metabolização no organismo origina como metabolito ativo: o ácido fenofíbrico. Existem alguns relatos de casos de fotossensibilidade provocada por este fármaco na literatura, comprovados por testes epicutâneos e reexposição (Blakely et al., 2019).

A capacidade fotossensibilizante do fenofibrato está associada ao radical semelhante à benzofenona presente na sua estrutura química. Este pode desenvolver reações cruzadas com outros fármacos que tenham na sua estrutura um radial semelhante ou igual à benzofenona, como é o caso do cetoprofeno (Rato, Gil, Monteiro, & Parente, 2018).

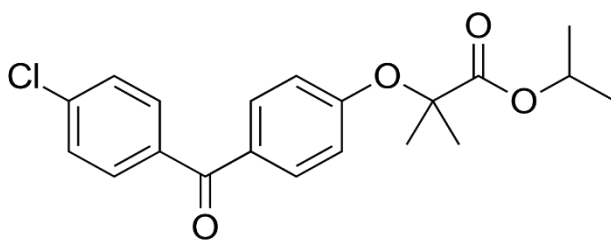


Figura 23 – Estrutura química do fenofibrato.

A fotossensibilidade induzida pelo fenofibrato pode manifestar-se por erupções cutâneas eritematosas com ou sem pápulas. Da ingestão do fármaco até ao aparecimento das manifestações pode variar de 3 dias a 4 semanas e pessoas com fotótipos IV ou V podem ter um início mais tardio (Tsai, Yang, & Hung, 2017).

#### **4.7 Antidiabéticos**

A metformina, um antidiabético oral amplamente utilizado no tratamento da diabetes mellitus tipo II, foi associada ao desenvolvimento de erupções cutâneas fotossensíveis (Blakely et al., 2019).

Foi relatado que a glibenclamida, pertencente ao grupo das sulfonilureias, causa fotodermatite eczematosa. Testes epicutâneos demonstraram sensibilidade da UVA e UVB (Blakely et al., 2019).

#### **4.8 Antidepressivos**

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são uma classe de antidepressivos comumente prescritos e associados a reações de fotossensibilidade. A paroxetina e a fluvoxamina demonstraram através de testes cutâneos indução de fotossensibilidade (Blakely et al., 2019).

A imipramina está associada a um eritema fotodistribuído, bem como uma hiperpigmentação cinza-azulada em áreas fotodistribuídas, após o uso a longo prazo (Blakely et al., 2019).

#### **4.9 Antipsicóticos**

Os antipsicóticos são um grupo heterogêneo de fármacos que pode estar associado a reações de fotossensibilidade, apesar de não ser muito comum (Novais, Vasconcelos, & Telles-Correia, 2015). Os antipsicóticos de primeira geração/típicos são considerados mais fotossensibilizantes, em comparação com os antipsicóticos de segunda geração/atípicos (Al-Aojan & Al-Khalifah, 2018).

Dos dados disponíveis na literatura, foi relatado um caso de FO associada à toma de olanzapina e aripiprazol numa doente de 47 anos com bipolaridade (Gregoriou et al., 2008). O haloperidol foi associado a dermatite fotossensível (Blakely et al., 2019). A fotossensibilidade associada à clozapina e à risperidona foi também documentada (Al-Aojan & Al-Khalifah, 2018).



## 4.10 Retinóides

Os retinoides são um grupo de derivados da vitamina A e incluem as substâncias ativas tretinoína, isotretinoína, adapaleno, acitretina, bexaroteno e tazaroteno. Estão disponíveis em formulações tópicas e orais e são maioritariamente utilizados nos casos de acne grave e psoríase.

Os retinoides são conhecidos por estarem envolvidos nas reações de fotossensibilidade, no entanto existem muito poucas evidências científicas recentes que o comprovam (Blakely et al., 2019) (Fu et al., 2003).

A fotossensibilidade aos retinoides pode estar associada ao voriconazol. A tretinoína é metabolizada por isoenzimas do CYP450 e o voriconazol como é um inibidor destas enzimas pode potenciar o aumento dos níveis de retinol (Denning & Griffiths, 2001).

## 4.11 Quimioterapia

### 4.11.1 Vemurafenib

Vemurafenib (Figura 24) é um inibidor da enzima BRAF indicado no tratamento de melanoma com mutação BRAF V600. Esta mutação está presente em cerca de 50% dos melanomas.

Num estudo, que incluiu 520 pacientes e onde foram avaliados os efeitos adversos cutâneos do tratamento com vemurafenib, cerca de 35 a 63% dos pacientes apresentou fotossensibilidade (Lacouture et al., 2013).

Estudos in vitro apoiam que a fotossensibilidade induzida pelo vemurafenib consiste em mecanismos fototóxicos com inibição da reparação de danos no ADN. As suas características hidrófobas favorecem que a sua toxicidade esteja associada a danos nas membranas celulares e consequentes danos nos mecanismos de reparação do ADN.

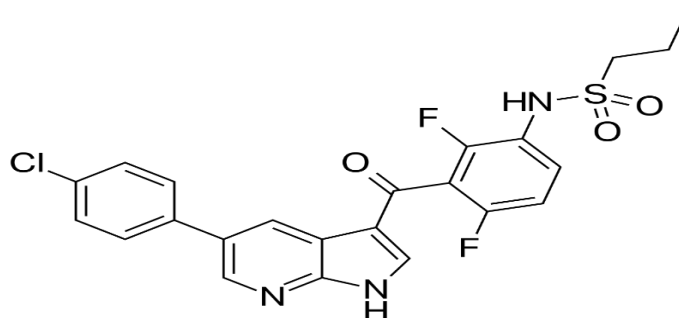


Figura 24 – Estrutura química do vemurafenib.

Vários estudos confirmam que a fotossensibilidade do vemurafenib se situa dentro do espectro UVA. Heppt e colaboradores (2020) confirmaram que a maioria dos inibidores BRAF apresenta um potencial fototóxico após a exposição à radiação UVA (Figura 25). Dummer (2012) também demonstrou que a fotossensibilidade induzida pelo vemurafenib é dependente de radiação UVA, uma vez que com a utilização de proteção solar com filtros UVA preveniu-se a ocorrência de reações fotossensíveis.

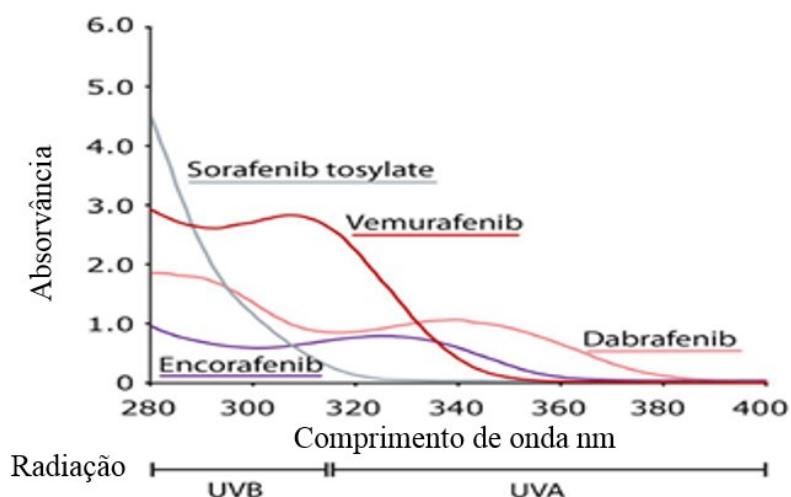


Figura 25 - Taxas de absorção de radiação UV dos diferentes inibidores BRAF (Adaptado de Heppt et al., 2020).

Clinicamente, a fotossensibilidade induzida pelo vemurafenib apresenta-se inicialmente como uma sensação de calor, eritema com edema e queimadura solar. Ao contrário de outros fármacos, vemurafenib induz uma reação imediata e direta durante a exposição à radiação UV, caracterizada por sensação de calor e queimadura solar, com possível edema (Eberlein, Hein, Biedermann, & Posch, 2020).

Na Figura 26 está representada uma reação cutânea semelhante a uma queimadura solar numa senhora de 65 anos a fazer tratamento com vemurafenib, dois dias após uma exposição solar de cerca de 30 minutos.

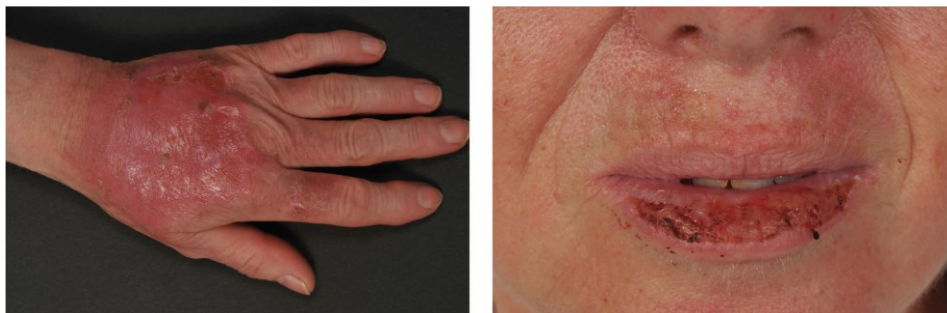


Figura 26 – Reação cutânea associada ao vemurafenib (Eberlein et al., 2020).

Pacientes tratados com inibidores de BRAF, incluindo vemurafenib, desenvolvem com mais frequência CEC, no entanto estima-se que não esteja associado às propriedades fototóxicas desta classe de fármacos (Eberlein et al., 2020).



## **5 Consequências do Uso Crônico de Fármacos Fotossensibilizantes**

### **5.1 Fotocarcinogénese**

A radiação tem um papel importante na promoção da fotocarcinogénese e nos últimos anos têm sido abordadas as propriedades de diversos fármacos e a sua capacidade carcinogénica. Existem numerosos fármacos com mecanismos distintos e bem elucidados que potenciam o desenvolvimento de fotocarcinogénese mas, em oposição, ainda existem muitos fármacos em que os mecanismos ainda não são conhecidos (Gorman & Murphy, 2013).

A utilização crónica de fármacos com propriedades fotossensibilizantes e a exposição a radiação pode promover a fotocarcinogénese cutânea (Serra et al., 2011). Muitos fármacos fototóxicos geram radicais livres (por exemplo, ERO) e causam danos celulares, originando também danos cromossómicos na presença de radiação como fotogenotoxicidade e fotomutagenicidade, com consequentes implicações na fotocarcinogénese (Gonçalo, 2019).

Embora a formação de radicais livres seja uma característica das reações de fotossensibilidade, a inflamação crónica subsequente pode estar relacionada com o desenvolvimento de fotocarcinogénese. Ou seja, tanto o stress oxidativo como as respostas inflamatórias resultantes são fatores que contribuem e potenciam o risco de fotocarcinogénese (Kreutz, Abdel, Algharably, & Douros, 2019).

Vários estudos sugerem que a associação entre a utilização prolongada de fármacos fotossensibilizantes e o aumento do risco de neoplasias cutâneas. Classes farmacológicas como AINE, antibacterianos, antifúngicos, anti-hipertensivos e anti-neoplásicos estão associados à fotocarcinogénese.

Através de um estudo de caso-controlo, investigou-se a associação entre o uso de fármacos fototóxicos e o desenvolvimento de MC. Os resultados demonstraram que o uso de fármacos fototóxicos está associado ao aumento do risco de desenvolver MC e que, de todas as classes de fármacos analisadas no estudo, as FQ e os AINEs foram as que apresentaram uma maior evidência dessa associação (Siiskonen et al., 2013).

Especula-se que as possíveis características carcinogénicas das FQ possam não ter uma importância significativa na prática clínica, uma vez que são geralmente prescritas por um curto período de tempo (Siiskonen et al., 2013). Contudo, neste estudo isso não se confirmou.

Li e colaboradores (2017) analisaram o uso de tetraciclina e o risco de neoplasias cutâneas, através da realização de um estudo prospectivo. O uso de tetraciclina foi associado ao risco de CBC, mas não foi associado a MC ou CEC.

Sheu e colaboradores (2015), através de uma revisão retrospectiva, analisaram a incidência de reações fototóxicas e de neoplasias cutâneas em doentes pediátricos tratados com voriconazol. Concluíram que a fototoxicidade associada ao voriconazol é relativamente comum e que o seu uso prolongado aumenta o risco de fotocarcinogénese. Miller e colaboradores (2015) relataram 2 casos de MC em pacientes com fotossensibilidade extrema durante o tratamento a longo prazo com voriconazol.

Relativamente aos anti-hipertensivos, através de um estudo de caso-controlo na Dinamarca, investigou-se o uso de anti-hipertensivos e o risco de fotocarcinogénese. Os autores encontraram uma forte associação entre o uso a longo prazo de ARA e MC, e o uso de diuréticos e CEC. As associações com as restantes classes de anti-hipertensivos foram inconclusivas neste estudo (Schmidt, Schmidt, Mehnert, Lemeshow, & Sørensen, 2015). Bendinelli e colaboradores (2019) também afirmaram que a utilização de diuréticos tiazídicos e o aumento do risco de neoplasias cutâneas, mais concretamente CEC, parece estar relacionado.

Gandini e colaboradores (2018) também analisaram a associação entre a utilização de anti-hipertensivos e o risco de MC e concluíram que há um aumento significativo do risco com a utilização prolongada de BCC e  $\beta$ -bloqueadores.

## **6 Diagnóstico**

As manifestações clínicas das reações de FIF são por vezes muito típicas, contudo, nem sempre é possível fazer um diagnóstico conciso. Na maioria dos casos, o diagnóstico é realizado com base no histórico clínico do doente, no aparecimento de erupções cutâneas e realização de um exame físico, e no conhecimento dos grupos farmacológicos tipicamente implícitos em tais reações (Blakely et al., 2019).

Podem ser realizados testes epicutâneos para auxiliar o diagnóstico da FIF, tais como teste fotopatch, fototeste e teste de fotoprovocação (Nahhas, Oberlin, Braunberger, & Lim, 2018). No entanto, segundo uma revisão sistemática publicada recentemente, estes testes são utilizados no diagnóstico de fotodermatoses, mas não são muito utilizados na prática clínica nos casos de FIF. Ao invés, os profissionais de saúde baseiam-se sobretudo numa lista de referencia de fármacos conhecidos como potenciais fotossensibilizantes (W. Ben Kim et al., 2018).

### **6.1 Teste Fotopatch**

O teste fotopatch, também conhecido como teste de fotocontacto, consiste na aplicação de alérgenos sobre uma área da pele sã. A melhor área cutânea para a realização deste teste é a parte superior das costas. É indicado principalmente no diagnóstico de reações foto-alérgicas, todavia pode também ser utilizado noutras situações (Zuba et al., 2016).

São aplicados sobre a pele e em duplicado séries de adesivos que contêm alérgenos. Passadas 24 a 48 horas após a aplicação, os adesivos são retirados da pele, é feita uma primeira leitura e de seguida é incidida radiação apenas numa das séries, ficando a outra protegida (Gouveia et al., 2016) (Gomez-Bernal et al., 2014). As leituras seguintes devem ser feitas imediatamente após a incidência de radiação e passadas 48, 72 e 96 horas (Zuba et al., 2016).

Os resultados obtidos devem ser interpretados cuidadosamente. Uma resposta positiva na série irradiada e simultaneamente negativa na série não irradiada é interpretada como uma reação foto-alérgica. Já uma resposta positiva em ambas as séries é interpretada como uma alergia de contacto, que pode ser foto-agravada se a resposta positiva na série irradiada for mais robusta em comparação com a série não irradiada. Por fim, uma resposta negativa em ambas as séries significa ausência de reação (Zuba et al.,

2016). Na Tabela 6 encontram-se representados os possíveis resultados obtidos e a sua interpretação.

Tabela 6 – Interpretação dos possíveis resultados do teste fotopatch (Adaptado de Zuba et al., 2016).

Série não irradiada	Série irradiada	Conclusões
-	-	Sem reação
-	+	Reação foto-alérgica
+	+	Alergia de contacto
+	+++	Alergia de contacto foto- agravada

Paralelamente, a interpretação dos resultados do teste é também feita pelo tipo de lesões apresentadas. Ou seja, quando estão presentes pápulas e eritema a cobrir toda a área irradiada o teste é considerado positivo (Figura 27). Se, na série irradiada, estiver presente maioritariamente eritema e edema com ausência de prurido, com início logo após a irradiação, atingindo maior intensidade em 24h e regredindo em 48h a 72h, então trata-se provavelmente de uma reação fototóxica. Caso haja lesões pruriginosas com vesículas, estendendo-se para além da área de aplicação, com intensidade crescente até 48 a 72h após irradiação, é sugestivo de uma reação foto-alérgica (Gouveia et al., 2016).

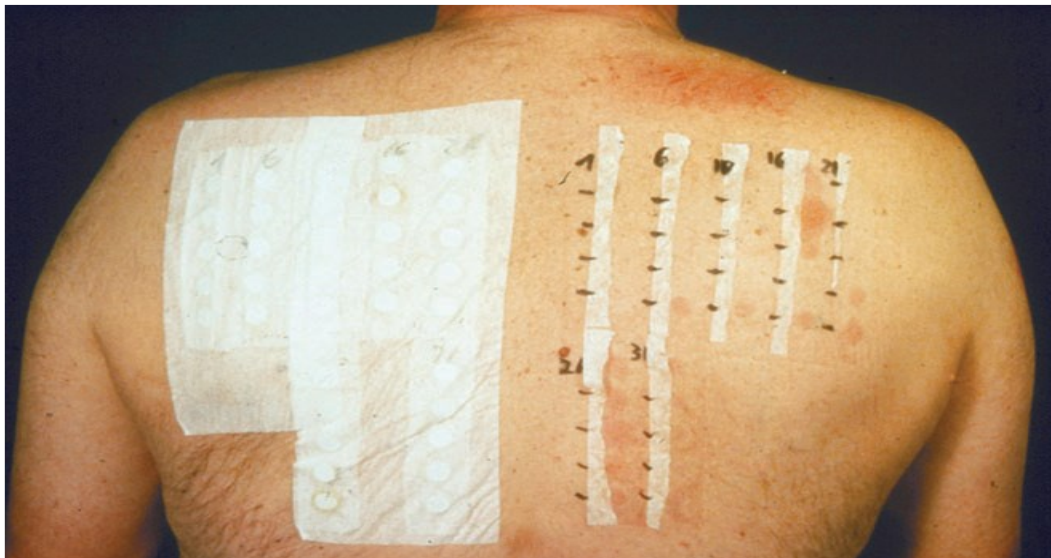


Figura 27 - Exemplo de um teste fotopatch. À esquerda - série não exposta à radiação, à direita - série exposta à radiação (Wilm & Berneburg, 2015).



Como se trata de um teste realizado por aplicação tópica dos alérgenos, este é particularmente utilizado nos casos de FIF de uso tópico, uma vez que nos casos de FIF de uso sistêmico os resultados costumam ser negativos. Com isto, na presença de resultados negativos em ambas as séries testadas, não deve ser totalmente excluído o poder fotossensibilizante do alérgeno em questão (Gomez-Bernal et al., 2014).

## **6.2 Outros testes epicutâneos**

Embora pouco comuns, podem ser utilizados outros testes epicutâneos como o fototeste e o teste de fotoprovação, principalmente no diagnóstico de FIF sistêmica. O fototeste consiste numa avaliação da resposta cutânea à exposição a várias doses de radiação, durante a utilização do fármaco suspeito (Gomez-Bernal et al., 2014). Esta avaliação é feita imediatamente após a exposição e após 24h. Neste intervalo, é também calculada a dose eritematosa mínima (DEM), que é a quantidade mínima de radiação necessária para causar o aparecimento de eritema (Nahhas et al., 2018). Doentes com reações fototóxicas ou foto-alérgicas têm geralmente uma DEM baixa (Salgado et al., 2010).

Já o teste de fotoprovação requer uma exposição severa de vários locais cutâneos a doses crescentes de radiação, durante 4 dias consecutivos. A avaliação dos resultados é feita ao 5º dia (Nahhas et al., 2018).



## **7 O Papel do Farmacêutico**

Como um amplo número de fármacos tópicos e sistêmicos estão envolvidos em reações de fotossensibilidade, é importante ter em consideração e estar alerta para o potencial risco de ocorrência dessas mesmas reações, sobretudo em doentes polimedicados e frequentemente expostos à radiação (Zuba et al., 2016).

O farmacêutico, especialmente o farmacêutico comunitário, tem um papel deveras importante na FIF nomeadamente no aconselhamento, prevenção e gestão de eventuais reações cutâneas a terapêuticas (Figura 28). Para conseguir desempenhar corretamente o seu papel é fundamental estar ciente e ter conhecimento dos tipos de reações, dos possíveis padrões clínicos associados e dos possíveis fármacos envolvidos nas reações de fotossensibilidade.



Figura 28 - Áreas de atuação do farmacêutico comunitário.

A base do tratamento é a prevenção pois na maioria dos casos a descontinuação do(s) fármaco(s) fotossensibilizante(s) não é possível. A prevenção passa essencialmente pelo farmacêutico informar e alertar o doente da possibilidade de aumento da fotossensibilidade cutânea e aconselhar a adoção de medidas preventivas como o uso de proteção solar de amplo espectro com fator de proteção igual ou superior a 30 e o uso de proteção física como chapéu, óculos de sol e roupas protetoras (Gouveia et al., 2016) (Nahhas et al., 2018). Deve ainda ser referido que a radiação solar não é a única envolvida na fotossensibilidade. Luzes emissoras de radiação UV, encontradas em solários e centros de estética, podem também estar envolvidas e devem ser evitadas pelos doentes.

Outra estratégia que, em alguns casos, pode ser implementada é a administração do fármaco à noite embora esta seja altamente dependente das propriedades farmacocinéticas do mesmo (Blakely et al., 2019).

Nos cenários de fotoproteção rigorosa, o doente pode ter um risco aumentado de deficiência de vitamina D devido à falta de exposição solar. Deve ser ponderado o aconselhamento de vitamina D (Nahhas et al., 2018).

Uma vez ocorrida erupção cutânea, o farmacêutico tem um papel fundamental na gestão da mesma. Como em muitas situações a descontinuação do fármaco não é possível, há a necessidade de avaliar e implementar outras alternativas. Em situações mais ligeiras pode ser recomendado o uso de emolientes e fotoproteção para apaziguar os sintomas, mas em casos mais graves pode haver a necessidade de se realizar tratamento tópico ou sistémico com anti-histamínicos ou corticosteroides (Blakely et al., 2019) (Moore, 2002). O farmacêutico perante um caso de FIF deve saber avaliar a gravidade da ocorrência e saber quando referenciar o doente para o médico.

Os pacientes raramente estão cientes do potencial risco de uma reação adversa cutânea e no seu dia a dia utilizam medicação, sobretudo MNSRM, sem informar e consultar o seu médico. Assim, e sendo o farmacêutico muitas vezes a primeira linha de contacto do doente, é fundamental educar e consciencializar o doente sobre a fotossensibilidade e os possíveis riscos associados (Zuba et al., 2016).

## 8 Conclusão

A fotossensibilidade induzida por fármacos é um problema comum e frequente a nível mundial. A ativação do cromóforo pela radiação UV induz uma reação inflamatória inespecífica (reação de fototoxicidade) ou uma reação imunológica mediada por células T (reação de foto-alergia).

Apresenta manifestações clínicas muito variadas e dependentes de vários fatores como, por exemplo, o tipo de reação de fotossensibilidade envolvida, o fármaco fotossensibilizante responsável pela reação, a sua via de administração (tópica ou sistémica), a duração da terapêutica e da exposição à radiação, a localização das lesões, entre outros.

Muitos dos fármacos envolvidos nas reações têm a capacidade de causar ambas as reações, o que não facilita no processo de diferenciação e diagnóstico. A fototoxicidade apresenta como padrão clínico mais comum eritema semelhante a queimadura solar. Já a foto-alergia é mais comum estar associada a eczema e dermatite de contacto foto-alérgica.

As propriedades fotossensibilizantes das terapêuticas farmacológicas estão, em grande número, associadas à sua estrutura química. Fármacos com anéis aromáticos policíclicos estão mais envolvidos nas reações. Podem também estar associadas a reações cruzadas entre compostos com estruturas químicas semelhantes.

A fotossensibilidade induzida pelo cetoprofeno é inespecífica uma vez que este pode induzir ambas as reações. Pode ser justificada pela produção de ERO e por reações cruzadas derivadas do composto benzofenona. A fotossensibilidade ao fenofibrato está também associada a este composto e com isto deve de haver uma atenção redobrada nos indivíduos que façam ambas as terapêuticas em conjunto.

No caso do piroxicam, as suas propriedades fotossensibilizantes estão associadas à sensibilização ao timerosal, ou seja, indivíduos previamente sensibilizados ao timerosal podem desenvolver foto-alergia num primeiro contacto com este, através de uma reação cruzada.

As FQ que contêm na sua estrutura química um halogénio na 8<sup>a</sup> posição são consideradas as com maior poder fototóxico. São elas a lomefloxacina, esparfloxacina e clinafloxacina.

A fototoxicidade induzida pelo voriconazol está associada ao seu metabolito ativo: N-óxido. A fotossensibilidade induzida pelos retinoides pode estar associada ao

voriconazol, uma vez que a tretinoína é metabolizada por isoenzimas do CYP450 e o voriconazol é um inibidor destas enzimas.

Os anti-hipertensivos e as estatinas, ao serem terapêuticas crónicas, requerem uma especial atenção pois a exposição crónica a fármacos fotossensibilizantes está associada a um aumento do risco de complicações cutâneas, como neoplasias cutâneas.

Ao contrário de outros fármacos, o vemurafenib induz uma reação direta e imediata durante a exposição à radiação UV. Apresenta-se como uma sensação de calor e eritema com possível edema.

A lista de fármacos, incluindo não sujeitos a receita médica, que induzem reações de fotossensibilidade é ampla, o que é preocupante e requer uma atenção acrescida por parte dos profissionais de saúde, principalmente do farmacêutico comunitário uma vez que este na maioria das vezes é o contacto de primeira linha dos doentes.

O diagnóstico exige a realização de uma avaliação cuidadosa. A história clínica do doente é fundamental, sendo importante perceber a duração do aparecimento da fotodermatose, a sua distribuição e evolução, e identificar quais os fármacos tópicos e/ou sistémicos que poderão estar envolvidos. Para auxiliar, podem ser realizados testes epicutâneos como teste fotopatch, fototeste e teste de fotoprovação. O teste fotopatch é o mais utilizado nos casos de suspeita de foto-alergia de contacto. Quando o doente toma ou tomou apenas um medicamento, o diagnóstico é relativamente simples. Na maioria das vezes, trata-se de doentes polimedicados o que torna o diagnóstico mais complexo.

O farmacêutico tem um papel importante não só no aconselhamento, mas também na prevenção e na gestão de eventuais reações. A promoção de um comportamento preventivo é essencial para evitar efeitos adversos imediatos e possíveis efeitos a longo prazo. Devem ser aconselhadas e adotadas medidas preventivas como: o uso de protetor solar de largo espectro, uso de roupas protetoras, evitar a exposição solar excessiva e nas horas de maior incidência de radiação UV, evitar a exposição a lâmpadas emissoras de radiação UV normalmente presentes em solários e centros de estética.

Dependendo das formulações, alguns fármacos como o cetoprofeno – formulação oral (comprimidos e cápsulas) e retal (supositórios), benzidamina – formulação vaginal e atorvastatina não mencionam no seu resumo das características do medicamento (RCM) e/ou folheto informativo o risco de desenvolver eventuais reações de fotossensibilidade nem alertam para a exposição à radiação UV. A formulação vaginal de benzidamina

deveria mencionar o risco de reações de fotossensibilidade nas zonas que possam ser contaminadas com o fármaco, como por exemplo as mãos.

É importante a informação sobre esta problemática estar acessível ao doente, uma vez que este deve estar consciencializado e alerta sobre os potenciais riscos, e com isto adotar medidas preventivas de forma mais consciente. Doentes que não estejam devidamente informados inconscientemente tendem a desvalorizar a situação e a não adotar as devidas medidas preventivas.

Quanto a perspetivas futuras, a FIF requer uma maior investigação sobre os mecanismos envolvidos e o risco associado, uma vez que reações graves podem limitar o seu uso e têm consequências para a saúde da população. Seria importante analisar se os excipientes que constituem os medicamentos apresentam potencial risco de induzir fotossensibilidade. O grau de conhecimento da população face ao efeito fotossensibilizante das terapêuticas farmacológicas e a facilidade de obtenção de informação a esse respeito requer uma análise mais detalhada e seria igualmente importante perceber como é que a população procede perante o aparecimento de manifestações clínicas.

Dada a importância da sensibilização dos profissionais de saúde e da população para esta problemática, foi submetido um resumo para apresentação no Congresso Internacional “Intervenção em saúde e Bem-estar – Saúde e Bem-estar no ciclo vital”.





## 9 Bibliografia

- Agarwal, S., & Krishnamurthy, K. (2020). Histology, Skin. In *StatPearls. StatPearls Publishing*. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/>
- Al-Aojan, S., & Al-Khalifah, A. (2018). Clozapine-Induced Phototoxicity: An Unusual Side Effect of Atypical Antipsychotics. *Case Reports in Dermatological Medicine*. <https://doi.org/10.1155/2018/9242515>
- Al-kathiri, L., & Al-asmaili, A. (2016). Diclofenac-Induced Photo-Onycholysis. *Oman Medical Journal*, 31(1), 65–68. <https://doi.org/10.5001/omj.2016.12>
- Asensio, T., Sanchís, M. E., Sánchez, P., Vega, J. M., & García, J. C. (2008). Photocontact dermatitis because of oral dexketoprofen. *Contact Dermatitis*, 58(1), 59–60. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01166.x>
- Baran, R., & Juhlin, L. (2002). Drug-induced photoonycholysis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 18(4), 202–207. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0781.2002.00760.x>
- Baran, R., Mascaro, J. M., & Aguilera, P. (2019). Photoonycholysis: new findings. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(1), 56–62. <https://doi.org/10.1111/jdv.15151>
- Baron, E. D., & Suggs, A. K. (2014). Introduction to Photobiology. *Dermatologic Clinics*, 32(3), 255–266. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.03.002>
- Beberok, A., Wrześniok, D., Rzepka, Z., Rok, J., Delijewski, M., Otręba, M., ... Buszman, E. (2017). Effect of fluoroquinolones on melanogenesis in normal human melanocytes HEMn-DP: A comparative in vitro study. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 36(2), 169–175. <https://doi.org/10.1080/15569527.2016.1229674>
- Bendinelli, B., Masala, G., Garamella, G., Palli, D., & Caini, S. (2019). Do Thiazide Diuretics Increase the Risk of Skin Cancer? A Critical Review of the Scientific Evidence and Updated Meta-Analysis. *Current Cardiology Reports*, 21(9), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1183-z>
- Blakely, K. M., Drucker, A. M., & Rosen, C. F. (2019). Drug - Induced Photosensitivity

- An Update: Culprit Drugs , Prevention and Management. *Drug Safety*, 42(7), 827–847. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00806-5>
- Brown, T. M., & Krishnamurthy, K. (2020). *Histology, Dermis*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535346/>
- Canelas, M. M., Cardoso, J. C., Gonçalo, M., & Figueiredo, A. (2010). Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. *Contact Dermatitis*, 63(2), 85–88. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01707.x>
- Cardoso, J. C., Canelas, M. M., Gonçalo, M., & Figueiredo, A. (2009). Photopatch testing with an extended series of photoallergens : a 5-year study. *Contact Dermatitis*, 60(6), 325–329. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01550.x>
- Denning, D. W., & Griffiths, C. E. (2001). Muco-cutaneous retinoid-effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. *Clinical and Experimental Dermatology*, 26(8), 648–653. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00909.x>
- Dubakienė, R., & Kuprienė, M. (2006). Scientific problems of photosensitivity. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 42(8), 619–624.
- Dummer, M. D. (2012). Ultraviolet A and Photosensitivity during Vemurafenib Therapy Staphylococcus aureus Reactivation Osteomyelitis after 75 Years. *The New England Journal of Medicine*, 366(5), 480–481. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1113752>
- Eberlein, B., Hein, R., Biedermann, T., & Posch, C. (2020). Vemurafenib-related photosensitivity. *Journal of the German Society of Dermatology*, 18(10), 1079–1083. <https://doi.org/10.1111/ddg.14140>
- Eljaaly, K., Alkhalaf, A., Alhifany, A. A., & Alshibani, M. (2020). Photosensitivity induced by lomefloxacin versus other. *Ournal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 26(6), 535–539. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.01.005>
- Elkeeb, D., Elkeeb, L., & Maibach, H. (2012). Photosensitivity: a current biological overview. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 31(4), 263–272.

<https://doi.org/10.3109/15569527.2012.656293>

- Epaulard, O., Leccia, M., Blanche, S., Chosidow, O., Ravaud, P., Thiebaut, A., ... Lortholary, O. (2011). Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 41(12), 639–645. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.09.016>
- Farhi, D., Viguiier, M., Cosnes, A., Reygagne, P., Dubertret, L., Revuz, J., ... Bachelez, H. (2006). Terbinafine-Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 1212(1), 59–65. <https://doi.org/10.1159/000089024>
- Fernández-Jorge, B., Goday Buján, J. J., Paradelo, S., Mazaira, M., & Fonseca, E. (2008). Consort photocontact dermatitis from piketoprofen. *Contact Dermatitis*, 58(2), 113–115. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01183.x>
- Fitzpatrick, T. B. (1988). The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. *Archives of Dermatology*, 124(6), 869–871. <https://doi.org/10.1001/archderm.124.6.869>
- Fjellner, B. (1983). Photosensitivity induced by piroxicam. *Acta Dermato-Venereologica*, 63(6), 557–558.
- Fu, P. P., Cheng, S. H., Coop, L., Xia, Q., Culp, S. J., & Tolleson, W. H. (2003). Photoreaction, Phototoxicity, and Photocarcinogenicity of Retinoids. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 21(2), 165–197. <https://doi.org/10.1081/GNC-120026235>
- Gandini, S., Palli, D., Spadola, G., Bendinelli, B., Cocorocchio, E., Stanganelli, I., ... Caini, S. (2018). Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 122, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.003>
- Goetze, S., Hiernickel, C., & Elsner, P. (2017). Phototoxicity of Doxycycline: A Systematic Review on Clinical Manifestations , Frequency , Cofactors , and Prevention. *Skin Pharmacology and Physiology*, 30(2), 76–80. <https://doi.org/10.1159/000458761>

- Gomez-Bernal, S., Álvarez-Pérez, A., Rodríguez-Pazos, L., Gutiérrez-González, E., Rodríguez-Granados, M. T., & Toribio, J. (2014). Fotosensibilidade por tiazidas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105(4), 359–366. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.01.010>
- Gonçalo, M. (2011). Phototoxic and Photoallergic Reactions. *Contact Dermatitis*, 361–376. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-03827-3>
- Gonçalo, M. (2019). Phototoxic and Photoallergic Reactions. *Contact Dermatitis*, 1–25. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-72451-5\\_18-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-72451-5_18-1)
- Gorman, S. M. O., & Murphy, G. M. (2013). Photosensitizing medications and photocarcinogenesis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 30(1), 8–14. <https://doi.org/10.1111/phpp.12085>
- Gouveia, M., Gameiro, A., Coutinho, I., & Gonçalo, M. (2016). Drug-Induced Photosensitivity. *Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, 74(2), 123–135.
- Goyal, R. K. (2015). Voriconazole-associated phototoxic dermatoses and skin cancer. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 13(12), 1537–1546. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1102053>
- Gregoriou, S., Karagiorga, T., Stratigos, A., Volonakis, K., Kontochristopoulos, G., & Rigopoulos, D. (2008). Photo-Onycholysis Caused by Olanzapine and Aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 219–220. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318166c50a>
- Gupta, V., & Sharma, V. K. (2019). Skin typing : Fitzpatrick grading and others. *Clinics in Dermatology*, 37(5), 430–436. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.010>
- Heppt, M. V, Clanner, B. M., Enklajd, E., Wessely, A., Kammerbauer, C., Przybilla, B., ... Reinholz, M. (2020). Comparative analysis of the phototoxicity induced by BRAF inhibitors and alleviation through antioxidants. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 36(2), 126–134. <https://doi.org/10.1111/phpp.12520>

- Hinton, A. N., & Goldminz, A. M. (2020). Feeling the Burn: Phototoxicity and Photoallergy Photoallergy. *Dermatologic Clinics*, 38(1), 165–175. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.08.010>
- Jenerowicz, D., Jakubowicz, O., Polańska, A., Sadowska-przytocka, A., Dańczak-pazdrowska, A., & Żaba, R. (2011). Photosensitivity to selected topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs preparations – a review of literature data and author ’ s own experience. *Central European Journal of Immunology*, 36(3), 197–203.
- Johnston, G. A., & Coulson, I. H. (2002). Thiazide-induced lichenoid photosensitivity. *Clinical and Experimental Dermatology*, 27(8), 670–672. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2002.01108.x>
- Kim, W. Ben, Shelley, A. J., Novice, K., Joo, J., Lim, H. W., & Glassman, S. J. (2018). Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *Journal of American Dermatology*, 79(6), 1069–1075. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.061>
- Kim, J. Y., & Dao, H. (2020). Physiology, Integument. In *StatPearls. StatPearls Publishing*. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554386/>
- Kozma, B., & Eide, M. J. (2014). Photocarcinogenesis An Epidemiologic Perspective on Ultraviolet Light and Skin Cancer. *Dermatologic Clinics*, 32(3), 301–313. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.03.004>
- Kreutz, R., Abdel, E., Algharably, H., & Douros, A. (2019). Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *Journal of Hypertension*, 37(10), 1950–1958. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002136>
- Kuo, S., & Sivamani, R. K. (2014). UVB-Sensitive solar urticaria possibly associated with terbinafine. *Dermatology Online Journal*, 20(3).
- Kuznetsov, A. V., Weisenseel, P., Flaig, M. J., Ruzicka, T., & Prinz, J. C. (2011). Photoallergic Erythroderma due to Doxycycline Therapy of Erythema Chronicum Migrans. *Acta Dermato-Venereologica*, 91(6), 734–736. <https://doi.org/10.2340/00015555-1161>

- Lacouture, M. E., Duvic, M., Hauschild, A., Prieto, V. G., Robert, C., Schadendorf, D., ... Joe, A. K. (2013). Analysis of Dermatologic Events in Vemurafenib-Treated Patients With Melanoma. *The Oncologist*, 18(3), 314–322. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0333>
- Li, W., Drucker, A. M., Cho, E., Laden, F., Vopham, T., Li, S., ... Qureshi, A. A. (2018). Tetracycline use and risk of incident skin cancer: a prospective study. *British Journal of Cancer*, 118(2), 294–298. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.378>
- Lozzi, F., Raimondo, C. Di, Lanna, C., Diluvio, L., Mazzilli, S., Garofalo, V., ... Campione, E. (2020). Latest Evidence Regarding the Effects of Photosensitive Drugs on the Skin: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations. *Pharmaceutics*, 12(11), 1–17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111104>
- Mang, R., Stege, H., & Krutmann, J. (2006). Mechanisms of Phototoxic and Photoallergic Reactions. In *Contact Dermatitis* (pp. 97–104). [https://doi.org/10.1007/3-540-31301-x\\_6](https://doi.org/10.1007/3-540-31301-x_6)
- Miller, D. D., Cowen, E. W., Nguyen, J. C., Mccalmon, T. H., & Fox, L. P. (2015). Melanoma Associated With Long-term Voriconazole Therapy. *Archives of Dermatology*, 146(3), 300–304. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.362>
- Montanaro, S., Lhiaubet-vallet, V., Iesce, M., Previtera, L., & Miranda, M. A. (2009). A Mechanistic Study on the Phototoxicity of Atorvastatin: Singlet Oxygen Generation by a Phenanthrene-like Photoproduct. *Chemical Research in Toxicology*, 22(1), 173–178. <https://doi.org/10.1021/tx800294z>
- Moore, D. E. (2002). Drug-Induced Cutaneous Photosensitivity Incidence , Mechanism , Prevention and Management. *Drug Safety*, 25(5), 345–372. <https://doi.org/10.2165/00002018-200225050-00004>
- Murayama, N., Imai, N., Nakane, T., Shimizu, M., & Yamazaki, H. (2007). Roles of CYP3A4 and CYP2C19 in methyl hydroxylated and N -oxidized metabolite formation from voriconazole , a new anti-fungal agent , in human liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*, 73(12), 2020–2026. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.03.012>

- Murphrey, M. B., Miao, J. H., & Zito, P. M. (2020). *Histology, Stratum Corneum*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513299/>
- Nahhas, A. F., Oberlin, D. M., Braunberger, T. L., & Lim, H. W. (2018). Recent Developments in the Diagnosis and Management of Photosensitive Disorders. *American Journal of Clinical Dermatology*, 19(5), 707–731. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0365-6>
- Nakajima, A., Tahara, M., Yoshimura, Y., & Nakazawa, H. (2005). Determination of free radicals generated from light exposed ketoprofen. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 174(2), 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2005.03.015>
- Nardi, G., Lhiaubet-vallet, V., Leandro-garcia, P., & Miranda, M. A. (2011). Potential Phototoxicity of Rosuvastatin Mediated by Its Dihydrophenanthrene-like Photoproduct. *Chemical Research in Toxicology*, 24(10), 1779–1785. <https://doi.org/10.1021/tx200341f>
- Novais, F., Vasconcelos, J. P., & Telles-Correia, D. (2015). Reações Adversas Medicamentosas Cutâneas Associadas aos Psicofármacos: Uma Revisão da Literatura. *Revista Do Serviço de Psiquiatria Do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE*.
- Oakley, A. M., Badri, T., & Harris, B. W. (2020). *Photosensitivity*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431072/>
- Piraccini, B. M., & Tosti, A. (1999). Drug-Induced Nail Disorders: Incidence, Management and Prognosis. *Drug Safety*, 21(3), 187–201. <https://doi.org/10.2165/00002018-199921030-00004>
- Rato, M., Gil, F., Monteiro, A. F., & Parente, J. (2018). Fenofibrate photoallergy – relevance of patch and photopatch testing. *Contact Dermatitis*, 78(6), 413–414. <https://doi.org/10.1111/cod.12953>
- Rok, J., Buszman, E., Delijewski, M., Otre, M., Beberok, A., & Wrzes, D. (2015). Effect

- of tetracycline and UV radiation on melanization and antioxidant status of melanocytes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 148, 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.04.009>
- Rutherford, T., & Sinclair, R. (2007). Photo-onycholysis due to indapamide. *The Australasian Journal of Dermatology*, 48(1), 35–36. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2007.00324.x>
- Salgado, M., Reis, R., Sousa, A. V., Tomaz, E., Dydenko, I., Ferrão, A., ... Inácio, F. (2010). Fotoalergia. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 493–538.
- Schmidt, S. A. J., Schmidt, M., Mehnert, F., Lemeshow, S., & Sørensen, H. T. (2015). Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(8), 1545–1554. <https://doi.org/10.1111/jdv.12921>
- Serra, D., Santiago, F., Gonçalo, M., & Figueiredo, A. (2011). Fotossensibilidade exógena - Aspetos clínicos e principais agentes. *Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, 69(2), 171–188. <https://doi.org/https://doi.org/10.29021/spdv.69.2.603>
- Sharma, A. N., & Patel, B. C. (2020). *Laser Fitzpatrick Skin Type Recommendations*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557626/>
- Sheu, J., Hawryluk, E. B., Mph, D. G., London, W. B., & Huang, J. T. (2015). Voriconazole phototoxicity in children: A retrospective review. *Journal of American Dermatology*, 72(2), 314–320. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.023>
- Siiskonen, S. J., Koomen, E. R., Visser, L. E., Herings, R. M. C., Guchelaar, H.-J., Stricker, B. H. C., & Nijsten, T. E. C. (2013). Exposure to phototoxic NSAIDs and quinolones is associated with an increased risk of melanoma. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(7), 1437–1444. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1476-x>
- Stevenson, R., & El-modir, A. (2011). Unilateral onycholysis in a patient taking erlotinib (Tarceva). *BMJ Case Reports*, 1–6. <https://doi.org/10.1136/bcr.04.2011.4157>



- Sugiura, M., Hayakawa, R., Kato, Y., Sugiura, K., & Ueda, H. (2000). 4 cases of photocontact dermatitis due to ketoprofen. *Contact Dermatitis*, 43(1), 16–19. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2000.043001016.x>
- Tsai, K., Yang, J., & Hung, S. (2017). Fenofibrate-Induced Photosensitivity -A Case Series and Literature Review. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 33(4), 213–219. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Viola, E., Coggiola, A., Agnes, P., Ugo, D., & Conforti, A. (2015). Photosensitivity with Angiotensin II Receptor Blockers: A Retrospective Study Using Data from VigiBase®. *Drug Safety*, 38(10), 889–894. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0323-7>
- Viola, G., Grobelny, P., Linardi, M. A., Salvador, A., Basso, G., Mielcarek, J., ... Dall'Acqua, F. (2010). The Phototoxicity of Fluvastatin , an HMG-CoA Reductase Inhibitor , Is Mediated by the formation of a Benzocarbazole-Like Photoproduct. *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology*, 118(1), 236–250. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq228>
- Willoughby, D. A., Moore, A. R., & Colville-Nash, P. R. (2000). COX-1 , COX-2 , and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *The Lancet*, 355(9204), 646–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)12031-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)12031-2)
- Wilm, A., & Berneburg, M. (2015). Photoallergy. *Journal of the German Society of Dermatology*, 13(1), 7–13. <https://doi.org/10.1111/ddg.12535>
- Young, A. R. (1997). Chromophores in human skin. *Physics in Medicine and Biology*, 42(5), 789–802. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/42/5/004>
- Yousef, H., Alhajj, M., & Sharma, S. (2020). *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In StatPearls. StatPearls Publishing. Disponível em* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
- Zelmat, Y., Rousseau, V., Chebane, L., Louis, J., Bagheri, H., & Sommet, A. (2020). Fluoroquinolone - Induced Photosensitivity: A Chemical Fragment - Based Approach by a Case / Non - case Study in - VigiBase ®. *Drug Safety*, 43(6), 561–566. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00917-4>

Zuba, E. B., Koronowska, S., Osmola-Mańkowska, A., & Jenerowicz, D. (2016). Drug-induced Photosensitivity. *Acta Dermatovenerol Croat*, 24(1), 55–64.